Année 1914 — THÈSE — N° —

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Mathilde WEINZWEIG

Née à Rischon-le-Zion, le 10 février 1888

VACCINOTHÉRAPIE

DANS LA

FIÈVRE TYPHOIDE

Président : M. Ch. ACHARD, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, Éditeurs

15, Rue Racine (VIe)

—

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS
Anatomie pathologique	PIERRE MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	AUGUSTE BROCA
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE LANDOUZY GILBERT CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVELAIRE	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD

Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

A Monsieur le Docteur A. NETTER

Médecin de l'Hôpital Trousseau
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BAR

Professeur de Clinique obstétricale
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR E. BARIÉ

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BOURCY

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR H. MÉRY

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR A. ROUTIER

Chirurgien des Hôpitaux
Officier de la Légion d'honneur

VACCINOTHÉRAPIE

DANS LA

FIÈVRE TYPHOIDE

HISTORIQUE

L'histoire de la vaccination antityphique peut se diviser en deux périodes : la période de vaccination expérimentale (1887-1893) et la période de vaccination humaine (à partir de 1893).

Cependant, dès 1885, Ferran avait déjà inoculé à l'homme des cultures atténuées de bacilles typhiques.

Jnsqu'en 1887, on ne savait vacciner contre une maladie infectieuse qu'à l'aide d'injections de bacilles atténués, mais vivants. Le vaccin jennerien, le vaccin du choléra des poules, le vaccin du charbon, le vaccin de la rage étaient vivants.

L'immunité contre une maladie virulente, conférée par les substances chimiques qui tirent leur origine des microbes, n'est pas une idée tout à fait neuve. Cette idée se trouve nettement exprimée dans le mémoire de Pasteur sur le choléra des poules.

Mais jusqu'alors aucune démonstration n'avait été faite, qu'avec une substance chimique, sûrement stérilisée, on pouvait vacciner préventivement un animal. Cette démonstration fut établie par Chante-

messe et Widal en 1887-1888-1892, à la suite de nombreuses expériences.

En 1887, ils se sont servis d'une culture de bacilles typhiques stérilisée à 120 degrés pendant dix minutes.

En 1892, les bouillons de culture virulents étaient laissés à l'étuve à 37 degrés pendant quinze jours, puis stérilisés à 100 degrés.

Pour conférer une immunité solide et durable, une dose de 16 à 20 centimètres cubes fut nécessaire.

Pour faire supporter cette quantité déjà toxique, ils l'injectaient en quatre doses, non pas quotidiennes, mais espacées de quelques jours. En effet, l'inoculation successive de petites doses de virus actif, trop peu considérables chacune pour amener la mort, est vaccinante, comme l'avaient déjà vu Beumer et Peiper.

MM. Frankel et Simmonds tentèrent de conférer l'immunité antityphique aux lapins, mais ils n'eurent pas de résultats satisfaisants.

Beumer et Peiper réussissent à donner l'immunité aux petites souris. Ces auteurs niaient l'infection et ne reconnaissaient que l'intoxication. Ils invoquaient une sorte de mithridatisation.

Brieger, Kitasato et Wassermann, après avoir trouvé qu'à la suite des injections de cultures stérilisées, il était possible de vacciner seulement les souris et jamais les cobayes contre le virus fort de la fièvre typhoïde, recoururent aux inoculations préventives de cultures faites dans du bouillon de thymus et chauffées ensuite à 60 degrés.

Cette méthode, qui avait bien réussi dans d'autres recherches de ce genre (choléra, etc.), permit de vacciner facilement les souris et moins facilement les

cobayes contre l'injection intra-péritonéale d'une culture virulente.

Bitter avançait que le sang des lapins traités par inoculation de doses croissantes de culture typhique concentrée et stérilisée, acquiert un pouvoir antitoxique et que ce sérum, mélangé et inoculé avec une dose de toxines typhiques sûrement mortelle, la rend inoffensive.

Bruschettini (de Bologne), par des injections sous-cutanées de cultures typhiques chauffées à 60 degrés, a rendu les lapins réfractaires à l'inoculation de bacilles typhiques virulents. Le sérum des animaux ainsi immunisés possédait contre la culture du bacille typhique un fort pouvoir bactéricide et antitoxique.

Stern a encore fait progresser la question en comparant, sur les souris infectées, l'action du sérum de l'homme n'ayant pas eu la fièvre typhoïde à celui de l'homme convalescent de cette maladie. Il conclut que le sérum des premiers ne guérit pas les animaux et que le sérum des seconds a une action thérapeutique et empêche la mort.

Joseph Sanarelli a vacciné les animaux avec des produits solubles, et il en a obtenu des résultats excellents. Il a aussi essayé les propriétés curatives du sérum des cobayes ou des lapins vaccinés. Il a constaté que ce sérum était doué de propriétés thérapeutiques.

Ces recherches expérimentales ont été le point de départ des tentatives faites pour immuniser l'homme contre certaines maladies infectieuses. En se fondant sur le même principe, Haffkine a vacciné l'homme contre le choléra (1894).

En octobre 1893, Eugen Fraenkel, de Hambourg, faisait connaître les résultats que lui avait donnés,

depuis 1892, les injections sous-cutanées de cultures typhiques de trois jours dans un bouillon de thymus stérilisé à 63 degrés. Le nombre des malades traités par lui à cette date était de 57.

Wright, en 1896, ayant suivi les conseils de Haffkine, vaccina deux hommes. Deux mois après, Pfeiffer et Kolle, en Allemagne, firent la même expérience. De même, Shiga et Lipstein, sur eux-mêmes, mais beaucoup plus tard, vers 1904.

C'est en 1906 que Birt inocula à ses typhoïsants, des cultures tuées, contenant dix millions de bacilles typhiques par centimètre cube. Leishman, Kennedy, le suivirent dans cette voie (1907) ; Pescaloro et Quadrone, Hollis, Wilson, Pollok, Sadler et Richardson en firent autant de leur côté. Mais toutes ces recherches ont porté sur un petit nombre de cas, puisque dans leur *Revue Générale*, en juin 1911, Meakins et Forster ne réunissent qu'un total de 127 cas, y compris 41 observations personnelles.

C'est en 1902 que Wright a commencé à faire connaître les applications de la vaccinothérapie au traitement des affections diverses.

En Allemagne Fraenkel n'a pas eu beaucoup d'imitateurs. C'est grâce aux publications de Wright, de Birt et de Leishman que l'emploi du vaccin s'est généralisé depuis 1906.

Les succès de Wright emportèrent les convictions dans les autres pays.

En Allemagne, Pfeiffer et Kolle, Pfeiffer et Marx, Neisser et Shiga, Brieger et Mayer, Bassenge et Rimpau, Wassermann, Stendel, Friedberger et Moreschi, Eichholz, Khun, Lévy et Blumenthal, Hetsch et Kutscher, etc. ; en Angleterre, Semple, Macfadyen et Rowland, Leishman, Harrison, Aldridge, etc. ; en

Autriche, J. Lévy ; en Russie, Dziergowsky ; en Italie, Sclavo, Paladino-Blandini, etc.

A Colombo, Aldo Castellani, en 1909, a vacciné 310 sujets avec des cultures vivantes atténuées à 50 degré.

Parmi les médecins étrangers qui ont eu recours à la vaccinothérapie, on peut citer Smallman, Callison, Watters et Eaton, Petruschky, Illman, Behrend, Nichols, French, Ramsburg, Raffin, Wood, Anders, Simons, Fletcher, etc.

Les mêmes essais de typho-vaccination ont été pratiqués en France, pour la première fois, par M. Chantemesse, en 1896. Le vaccin utilisé était chauffé à 60 degrés.

C'est en 1902 que Besredka a fait connaître sa méthode d'immunisation par le vaccin sensibilisé. Et déjà, à cette époque, M. Netter a fait inoculer ce vaccin à environ quarante personnes, par les Drs Prouff et Querneau, de Morlaix.

En 1909, M. H. Vincent a proposé son vaccin polyvalent stérilisé par l'éther.

Courmont et Rochaix emploient des lavements de cultures en bouillon stérilisées à 53 degrés.

Ardin-Delteil, Nègre et Maurice Raynaud ont été parmi les premiers, en France, à se servir de la vaccinothérapie. Puis viennent : Sacquépée et Chevrel, Thiroloix, Bardon, Boinet (de Marseille), M. Netter, Josué et Belloir, Variot, Émile-Weil, etc, etc. Ce n'est que dernièrement que Nicolle, Conor et Conseil ont fait connaître leurs essais de vaccination préventive et de vaccinothérapie par des cultures de bacilles typhiques vivants.

VACCINS

Les procédés proposés en vue de vacciner l'homme contre la fièvre typhoïde sont assez variés.

Les vaccins antityphiques se composent tous de bacilles typhiques ou d'extrait de ces bacilles, dont la virulence est atténuée par des procédés variables suivant chaque méthode.

On a employé jusqu'ici :

1° *Des bacilles typhiques vivants.*

a) Déjà en 1908 Pescaloro et Quadrone, se basant sur les recherches expérimentales de Strong, de Yersin et Garré, d'Albrecht, de Kulle, de Gaffky, de Pfeiffer, de Dieudonné, etc., et après avoir essayé sans succès les injections de bacilles d'Eberth tués dans la fièvre typhoïde, ont cherché à obtenir chez les typhiques la production de substances immunisantes plus actives par l'emploi de cultures vivantes.

Ils ont d'abord utilisé des cultures de provenances diverses, puis, pour obtenir une plus grande affinité des germes vis-à-vis des ambocepteurs spécifiques, des cultures provenant des malades de la même épidémie.

Les cultures sur agar vieilles de quinze à vingt jours ont été maintenues quelques heures à l'étuve à 45-50 degrés. La virulence du bacille était ensuite éprouvée par inoculation au cobaye et sa vitalité par ensemencement sur gélose.

Avec la culture remplissant les conditions voulues on faisait une émulsion dans l'eau salée à 7,5 o/oo, de telle façon qu'il y eut une ou plusieurs anses, de chacune environ un demi-milligramme de culture en suspension dans 5 centimètres cubes de liquide. La dose initiale injectée a été d'un demi à un centimètre cube ; les injections ultérieures étaient poussées progressivement jusqu'à 5 centimètres cubes et renouvelées tous les quatre à sept jours.

Vingt cas ont été traités de cette façon ; tous étaient des formes graves, prises dès les premiers jours, chez lesquelles le bacille existait dans le sang et l'agglutination faisait défaut ou était très légère. Presque immédiatement après l'injection surviennent des frissons ; la température s'élève, puis au bout de quelques heures tombe au-dessous du point où elle était avant l'injection. Le patient ne ressent rien de particulier, mais au point de l'injection se développent de la rougeur, du gonflement et de la tuméfaction des ganglions correspondants. Le tout disparaît en trois jours. Ensuite survient un abaissement graduel de la fièvre, une amélioration de l'état général, accompagnée de sueurs profuses et d'une diurèse plus abondante. En même temps la réaction agglutinante du sérum apparaît, ou son taux s'élève. Dans certains cas ces modifications se sont montrées dans les quatre à sept jours suivant la première injection ; dans d'autres cas il a fallu répéter l'injection avec une dose double ou triple, et les symptômes réactionnels ont été cette fois moins intenses.

Enfin les bacilles avaient disparu du sang quelques jours après la première ou la deuxième injection. Dans quelques cas on a pu constater la disparition de la leucopénie et le retour de la leucocytose à la normale.

b) MM. Charles Nicolle, A. Conor et E. Conseil préparent leur vaccin en ensemençant à la pipette des tubes d'agar sans peptone, avec une dilution étendue d'une culture de bacilles typhiques de la veille ; séjour des tubes à l'étuve pendant quinze à seize heures. On enlève à la pipette l'eau de condensation des tubes et on la remplace par de l'eau physiologique tiède.

L'émulsion réalisée, on la porte pendant vingt-cinq minutes à l'étuve à 46 degrés. Cette pratique ne touche en rien la vitalité de la culture, mais paraît diminuer les phénomènes réactionnels. On centrifuge à fond. Le liquide qui surnage est enlevé à la pipette et remplacé par quantité égale d'eau physiologique, dans laquelle on émulsionne le culot. Seconde centrifugation, qu'on arrête cette fois lorsque le trouble du liquide surnageant est sensiblement le même que celui d'une culture typhique destinée au séro-diagnostic. Une goutte de cette émulsion correspond à 400 millions de microbes.

Pour la vaccination préventive, l'inoculation se fait dans la veine. Elle est sans danger pour l'homme, d'après leurs nombreuses expériences.

Pour la vaccinothérapie, l'injection se fait intramusculaire ou sous-cutanée.

Les injections de bacilles vivants chez les typhiques semblent inoffensives. Elles déterminent une apparition plus active de substances immunisantes.

C'est, qu'en effet, l'organisme réagit d'autant mieux, par la production d'anticorps défensifs, à la présence d'un microbe pathogène, que l'excitation provoquée par celui-ci se rapproche davantage de l'infection morbide elle-même, c'est-à-dire de l'infection par des microbes vivants.

Au point de vue de l'intensité de sécrétion des anticorps, le nombre des inoculations vaccinantes,

ainsi que l'intervalle de temps qui les sépare ont une grande importance.

2° *Des bacilles typhiques morts*

Ce procédé d'immunisation a été, jusqu'ici, presque le seul employé. Pfeiffer et Kolle, d'une part, Wright, d'autre part, emploient une technique un peu différente pour la préparation de l'antigène.

a) Pfeiffer et Kolle utilisent du bacille cultivé sur gélose à 37 degrés. Après dix-huit heures, la culture est diluée dans la préparation d'une anse de platine (*2 mgr.*) pour 1 centimètre cube d'eau physiologique.

Cette émulsion est chauffée à 60 degrés pendant une à deux heures. On l'additionne d'une faible quantité d'acide phénique. Elle est ensuite répartie en flacons stérilisés et chauffée de nouveau à 60 degrés pendant une demi-heure.

Eugen Fraenkel employait un vaccin stérilisé à 63 degrés.

b) Le vaccin préparé par Wright n'est autre qu'une culture du bacille typhique, en bouillon peptoné à 1 o/o, faite à 37 degrés et ancienne de dix à douze jours. La culture est tuée par chauffage à 60 degrés, puis additionnée, à froid, d'une faible proportion de lysol égale à 0.5 o/o. Le vaccin renferme de 1.000 à 1.500 millions de bacilles par centimètre cube.

A la suite des travaux de Leishman, de Semple, de Harrison, la préparation en a été cependant modifiée. On emploie des cultures de quarante-huit heures. La température de stérilisation de ces cultures a été abaissée à 53 degrés et maintenue pendant une heure. Par ce moyen, la valeur du vaccin,

trop atténuée à 60 degrés, s'améliore sensiblement. Le vaccin est additionné ensuite de lysol (0,4 o/o), afin de lui conserver sa stérilité.

c) M. Chantemesse se sert de cultures de bacilles typhiques sur gélose âgées de vingt-quatre heures, émulsionnées dans l'eau physiologique et chauffées à 56 degrés pendant quarante-cinq minutes. On ajoute 2,5 o/o de crésol dans les ampoules.

Pour apprécier la valeur immunisante de ces différents vaccins, on a eu recours à l'étude des propriétés bactéricide, bactériolytique, etc, du sérum de l'homme vacciné.

Ce mode de contrôle a sa valeur indéniable. Cependant les modifications purement humorales ne sont pas tout dans l'élaboration si complexe de ce que l'on appelle l'immunité. Les réactions cellulaires revendiquent aussi leur part dans ce phénomène.

Wright, le premier, s'est attaché à l'étude très importante de ces anticorps. C'est en se fondant sur leur constatation qu'il a été conduit à généraliser ensuite l'emploi de la vaccination.

On peut uniformément conclure que les anticorps apparaissent à l'état constant, quoique en proportion variable, avec ces différents vaccins. Les quantités les plus fortes de vaccin ont, le plus souvent. quoique non toujours, donné lieu aux titres agglutinant, bactéricide, bactériolytique, etc,, les plus élevés.

Cependant, en ce qui concerne l'agglutinine, le parallélisme n'a rien d'absolu (Shoemaker), et les résultats les plus contradictoires peuvent être observés. Le taux d'agglutination n'est nullement indicatif du degré d'immunisation obtenue.

La constatation des autres anticorps, et particulièrement des bactériolysines, présente, d'après

Wright, Hetsch et Kutscher, Leishman, etc., une importance beaucoup plus grande.

Le pouvoir bactériolytique obtenu avec le vaccin de Wright offre son maximum vers le dix-huitième jour.

Le titre bactéricide peut déjà augmenter six jours après la première inoculation. Les vaccins de Wright, Pfeiffer et Kolle, élèvent de 1/2 à 1/10 (*titre normal du sérum humain*) à 1/100, 1/500, 1/1000 et même plus, le pouvoir bactéricide du sérum, sept jours après la deuxième injection (Hetsch et Kutscher, Harrison).

Les stimulines (Leishman), les opsonines (Harrison), se montrent toujours accrues, surtout les premières. La teneur en stimuline n'est pas, cependant, en rapport direct avec la dose de vaccin injectée, et l'on semble d'accord aujourd'hui, pour accorder peu d'importance à l'évaluation des opsonines en tant que témoins du degré d'immunité vaccinale (Richardson, Hectoen, Weaver et Tunnicliff, Cevey, etc.).

Kutscher et Hetsch ont établi qu'il n'existe pas de relation directe entre le degré de la réaction et de la fièvre observées chez les vaccinés, et l'intensité de la formation des anticorps. Le pouvoir bactériolytique peut même être plus intense avec le sérum d'un homme ayant eu seulement 37°6 ou 37 degrés, qu'avec celui d'nn vacciné ayant eu 39 degrés.

La comparaison des procédés de Wright et de Pfeiffer et Kolle decèle des résultats à peu près analogues au point de vue de la formation des anticorps. Le vaccin de Wright semble provoquer le pouvoir agglutinant le plus élevé. Hetsch et Kutscher pensent que le vaccin de Pfeiffer et Kolle se montre, par les réactions *in vitro*, plus actif que celui de Wright. Tel n'est pas l'opinion de Bassenge et Mayer.

Un autre moyen de contrôle pour apprécier la

valeur d'immunisation d'un vaccin, réside dans les statistiques de la morbidité et de la mortalité typhoïdiques chez les sujets vaccinés et chez les non vaccinés.

Tous les vaccins chauffés à 53-58 degrés ont donné des résultats à peu près analogues.

Vaccin de Chantemesse (chauffé à 56 degrés) : camp d'Oudjda :

50 vaccinés	30 non vaccinés
0 cas	1 sur 5
de fièvre typhoïde	a été malade

Vaccin américain (53 degrés) : mobilisation d'une division du Texas : 15.000 vaccinés. Il n'y a eu que 2 cas de fièvre typhoïde terminés par la guérion. Un cas chez un non vacciné, un autre cas chez un vacciné deux fois seulement.

Kean signale ce *record sanitaire* et l'oppose à l'histoire d'une autre division qui campait, en 1898, dans une région très semblable. Ici, 10759 comptèrent en quatre mois 1729 cas avérés de fièvre typhoïde et 2693 en tenant compte des cas probables et 24 décès.

Pendant les huit premiers mois de l'année 1912 où la vaccination antityphique fut obligatoire, c'est-à-dire où un très petit nombre de soldats échappèrent à cette vaccination, ces quelques évadés fournirent six exemples de fièvre typhoïde, y compris le seul cas mortel :

Pour 10.000 vaccinés.....	1 cas
Pour 10.000 non vaccinés.....	24 cas

3° *Des bacilles typhiques tués par des substances antiseptiques*

a) Afin d'obvier aux inconvénients de la chaleur, qui atténue la valeur immunisante de l'antigène, Semple et H. S. Matson ont proposé d'employer des cultures stérilisées par l'addition de 0,5 o/o d'acide phénique.

D'autres se sont servis de la formaline, du tricrésol.

Le grand inconvénient que semblent présenter ces divers procédés est que l'antiseptique ne peut pas être éliminé du milieu et que son action se continue ainsi indéfiniment, altérant de plus en plus les bacilles dans leur constitution.

Senèz et Ranque se servent de l'iode. Ils l'éliminent ensuite avec de l'hyposulfite.

b) Vincent, depuis 1910, se sert de l'éther pour stériliser la dilution microbienne. C'est un antolysat centrifugé de bacilles vivants, en culture de vingt-quatre à quarante-huit heures, sur gélose. Cet antolysat est prolongé pendant un ou deux jours. Il est stérilisé par son mélange et son agitation avec de l'éther, maintenu ensuite pendant un jour à la température ordinaire. On se débarrasse de l'éther par la décantation, puis par l'évaporation à 37 degrés pendant quelques minutes.

Ce vaccin est polyvalent. Il est préparé avec le mélange de dix races de bacilles typhiques ayant des origines différentes, ainsi qu'avec les bacilles paratyphiques A et B. Il n'est ni chauffé, ni filtré, ni additionné d'antiseptique conservateur.

Pour la vaccinothérapie, M. Vincent recommande

particulièrement son antolysat concentré. Il est résorbé plus vite et donne lieu ainsi à la secrétion plus rapide d'anticorps spécifiques.

Les expériences faites avec l'autolysat, autorisent à mettre sur le même plan les résultats déterminés par le vaccin de M. Vincent et les résultats obtenus par les vaccins chauffés à 53-56 degrés.

Les pouvoirs agglutinant, bactériolytique et bactéricide sont à peu près analogues.

Le pouvoir bactéricide est intense ; il peut être évalué à la dilution de 1/100, 1/500, 1/1000, 1/2000 et même plus.

Le pouvoir bactériolytique du sang des vaccinés est aussi remarquable. La bactériolyse est générale.

Les résultats de la vaccination antityphique par ce typho-vaccin polyvalent, montrent aussi sa grande efficacité.

M. Vincent a résumé dans un tableau ces résultats :

TABLEAU

RÉGIONS ET MILIEUX où ont été faites les typho-vaccinations	Non vaccinés	Vaccinés	FIÈVRE TYPHOIDE			
			Chez les non vaccinés		Chez les vaccinés	
			Cas o/oo	Décès o/oo	Cas o/oo	Décès o/oo
Maroc oriental (1911)	2.632	171	64,97	8,35	0	0
Armée française (Métropole en 1912)	447.159	30.325	2,22	0,30	0	0
Épidémie d'Avignon (1912)	687	1.366	225,61	32,02	0	0
Algérie-Tunisie (1912)	44.514	10.031	12,14	1,88	0,09	0
Maroc oriental (1912)	5.240	1.529	38,23	5,51	0	0
Maroc occidental (1912)	6.293	10.791	168,43	21,13	0,18	0,09
Corps d'armée colonial (effectif présent dans la Métropole, 1912)	11.961	1.045	6,34	0,58	0	0
Armée hellénique (épidémie de Larissa, 1912)	»	500	100	?	0	0
Épidémie de Paimpol (population civile, 1912)	2.400	400	41,66	4,58	0	0
Épidémie de Puy-L'Évêque (population civile, 1912)	388	312	62,85	7,14	0	0

4° *Des vaccins préparés avec des extraits bacillaires.*

a) Wassermann prépare un vaccin avec des cultures sur gélose âgées de vingt-quatre heures. Les bacilles sont émulsionnés dans l'eau physiologique (5 centimètres cubes par tube de culture) et chauffés pendant vingt-quatre heures à 60 degrés. On les laisse macérer ensuite pendant cinq jours à l'étuve à 37 degrés. On filtre et on dessèche dans le vide. Le dépôt est pulvérisé et utilisé comme vaccin, après solution dans l'eau physiologique légèrement phéniquée (0,4 o/o).

b) Le procédé de préparation de Shiga et Neisser est fondé sur une technique assez analogue à la précédente.

c) Brieger et Meyer n'utilisent que le deuxième extrait aqueux de bacilles typhiques, le premier étant rejeté parce qu'il renfermerait les antigènes bactériolytiques et agglutinants. Le deuxième, moins toxique, renfermerait les seules endotoxines utiles.

d) Conradi, Bassenge et Mayer cultivent le bacille sur gélose ; ils en font ensuite une macération dans l'eau distillée, à la température ordinaire, pendant trois jours. L'autolyse se fait dans un appareil à succussion. Le liquide est ensuite filtré sur bougie,

Richardson a employé, dans la vaccinothérapie, un extrait de culture chauffée ; 68 cas ont été traités ainsi avec des résultats favorables.

5° *Des vaccins stérilisés grâce aux rayons ultra-violets.*

M. Renaud a démontré que :

1° Les bactéries en suspension dans l'eau physiologique et exposées aux rayons d'une lampe à vapeur de mercure en quartz sont stérilisées complètement et avec certitude.

2° Les bactéries irradiées gardent leurs propriétés physiques et chimiques ;

3° Elles abandonnent, à l'eau physiologique, des quantités importantes de substances toxiques ;

4° Lavées, puis injectées, elles sont résorbées à des doses énormes avec une extrême facilité ;

5° Les produits bactériens toxiques acquièrent des propriétés spéciales au contact des sérums frais. Les complexes formés, tout en créant des lésions locales plus intenses, sont relativement peu toxiques ;

6° Par injection méthodique des bactéries irradiées et des substances toxiques qu'on en peut extraire, il est possible d'obtenir, à peu de frais et sans le moindre inconvénient, une excellente immunisation active contre les microbes les plus différents.

6° *Des vaccins sensibilisés*

Les vaccins sensibilisés ont été imaginés par Besredka.

Des cultures sur gélose, âgées de quarante-huit heures, sont additionnées d'un peu d'eau physiologique. On les mélange ensuite avec un sérum anti-

typhique. Le contact est maintenu pendant vingt-quatre heures. Les bacilles étant ainsi sensibilisés, on décante le liquide surnageant et le sédiment bacillaire est lavé plusieurs fois à l'eau physiologique, puis chauffé pendant une heure à 56 degrés.

Les cultures chauffées et tuées ont été imprégnées de leur sensibilisatrice spécifique ou anticorps. « L'addition de sérums spécifiques à des corps de microbes, dit Besredka, ayant été prouvée comme préjudiciable, nous nous proposâmes de n'emprunter aux sérums que les substances spécifiques tout en éliminant les matières albuminoïdes et autres qui se trouvent en abondance dans les sérums. »

« Pour réaliser cette sélection, nous ne pûmes évidemment faire mieux que nous adresser aux microbes mêmes contre lesquels sont dirigés les sérums. Nous savons, depuis l'expérience d'Ehrlich et Morgenroth, que toute cellule, et en particulier tout microbe, mis au contact avec l'anticorps correspondant, fixe ce dernier, et cela à l'exclusion de toute autre substance contenue dans le sérum.

» Les vaccins sensibilisés sont atoxiques, vu que l'endotoxine des corps de microbes est neutralisée par la substance spécifique du sérum. Le fait de s'être incorporé la sensibilisatrice favorise notablement la phagocytose des microbes : les tissus se trouvent ainsi rapidement déblayés des éléments étrangers, des microbes sensibilisés en l'espèce.

» L'immunité conférée par les vaccins sensibilisés apparaît très vite, vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'injection. »

7° *Des bacilles morts plus sérum antityphique*

Imitant les tentatives antérieures contre la peste

faites par Calmette et Salimbeni, James Lévy, d'une part, Triglia et Mazzuoli, d'autre part, ont tenté de combiner les effets de l'immunisation passive par un sérum antityphique.

Les raisons de ces essais sont les suivantes : les vaccins donnent une immunité solide, mais qui ne s'établit qu'au bout d'un certain nombre de jours, tandis que les sérums donnent une immunité très passagère, mais rapide ; on pouvait donc espérer que le mélange de vaccin et de sérum participerait des avantages des deux méthodes.

Ces virus ou vaccins-sérums ne sont guère employés.

Petruschky a traité 17 cas de fièvre typhoïde avec une culture stérilisée par la chaleur mélangée à un sérum antityphique.

8° *Lavements de cultures de bacilles typhiques*

Courmont et Rochaix ajoutent du laudanum à une culture stérilisée à 53 degrés et la donnent en lavement.

Déjà au début, Wright a essayé d'immuniser ainsi en faisant ingérer des cultures stérilisées, mais l'immunié n'eut pas lieu. MM. Lesné et Dreyfus insistent sur l'inefficacité de cette méthode : le rectum est perméable aux albumines hétérogènes, mais les toxines introduites par cette voie sont inoffensives et inactives, et cela malgré l'emploi de fortes doses. C'est probablement le foie qui arrête et transforme toxines et antitoxines.

9° *Auto-vaccination*

Semple, Smallman en 1909, Pollak et Wilson en 1909-1910, se sont servis d'un vaccin fait avec le bacille typhique pris sur le malade lui-même.

Josué et Belloir font une hémo-culture, puis une seconde culture. La culture est stérilisée pendant six heures à 58 degrés. On numère ensuite les germes suivant la technique habituelle et on étend d'eau physiologique, de façon à préparer des doses contenant 200 millions de bacilles.

En résumé, parmi les vaccins essayés, le plus actif a été le vaccin vivant.

En second lieu, et à un degré équivalent, se placent d'une part les bacilles tués par chauffage à 53-55 degrés, d'autres part les autolsyats de bacilles vivants, les vaccins sensibilisés de Besredka.

Les bacilles tués, la macération de bacilles morts, les bacilles traités par des substances chimiques, l'absorption par voie digestive de bacilles vivants ou tués, se sont montrés moins favorables.

VACCINOTHÉRAPIE

L'injection de bacilles, ou de leurs produits solubles, a pour objet de réveiller et de stimuler les forces défensives latentes de l'organisme infecté et de provoquer la sécrétion d'un excédent d'anticorps (sensibilisatrice, bactériolysine, anticorps bactéricides, agglutinine, précipitine, etc).

Tel est le principe de la vaccinothérapie.

Si l'on étudie la façon dont s'établit l'immunité à la suite des injections vaccinales, on voit que celle-ci apparaît d'une façon très précoce. Pour le vaccin de Besredka, c'est déjà au bout de vingt-quatre heures que l'immunisation commence à s'établir. L'injection de vaccin renforce donc brusquement l'effort défensif de l'organisme, *même déjà infecté*.

MM. Ardin-Delteil, Nègre et Raynaud ont étudié, chez leurs malades traités par la vaccinothérapie, la marche de l'immunisation, cherchant ainsi la différence dans le degré d'immunisation entre les typhiques traités et ceux qui n'avaient pas été vaccinés.

Leurs recherches ont surtout porté sur le pouvoir agglutinant, sur le pouvoir bactéricide et sur les anticorps :

		13 déc.	18 déc.	26 déc.	10 janv.
Pouvoir agglutinant	Charm.....	1/1000	1/1000	1/100	1/1000
	Tus	1/1000	1/100	1/100	1/1000
	Bor	1/500	1/1000	1/1000	1/1000
Pouvoir bactéricide	Charm.....	238	40	35	54
	Tus	194	50	60	10
	Bor	96	13	4	42
B. témoin.....		100	100	100	100
Anticorps	Charm.....	10	10	100	300
	Tus	10	100	100	300
	Bor	10	10	100	300

Le pouvoir agglutinant, le pouvoir bactéricide et les anticorps ont été dosés au début de la maladie, avant la première injection. Les autres titrages ont été faits au cours de la maladie, et le dernier au cours de la convalescence.

Chez les typhiques non traités, le pouvoir agglutinant au début de la maladie oscille entre le 1/100 et le 1/1000. A la fin de la maladie, il est plus élevé et varie entre le 1/1000 et le 1/10.000.

Le pouvoir bactéricide, nul au début, est très peu marqué à la fin. Le nombre de germes tués n'est jamais supérieur à 50/00.

Au début de la maladie, le titre du sérum en unités d'anticorps, varie entre 2 et 10. A la fin de la maladie, il s'élève à 100 ou 200.

Si l'on compare les chiffres obtenus avec les

typhiques traités et les typhiques non traités, on voit les différences suivantes :

1° Le pouvoir agglutinant ne s'élève pas sous l'influence de la vaccinothérapie ;

2° Le pouvoir bactéricide est beaucoup plus élevé chez les typhiques traités que chez les typhiques non traités. Il augmente progressivement jusqu'à la fin de la maladie, à mesure que le nombre d'injections grandit. Le nombre de germes tués arrive toujours à dépasser la proportion de 50 o/o ;

3° Les anticorps apparaissent plus rapidement chez les malades traités que chez les non traités et, à la fin de l'immunisation, présentent toujours un titre atteignant 300 unités, ce qui est bien rarement observé chez les typhiques non traités.

Mais cette adjonction d'antigène, chez un malade déjà déprimé et infecté, ne pourrait-elle amener une pertubation fâcheuse de ses réactions défensives et une aggravation de sa maladie? En un mot, cette méthode thérapeutique comporte-t-elle des dangers ?

Phase négative. — Avant d'accroitre le pouvoir antibactérien du sérum, le vaccin antityphique détermine, contrairement à l'opinion de Friedberger et Pfeiffer, chez un certain nombre de sujets, un déficit d'environ un demi dans la quantité des anticorps, et un fléchissement parallèle des propriétés bactéricides de leur sérum *(phase négative)*. On a constaté que l'appauvrissement du sang en substances défensives réparait à l'occasion de la deuxième injection de typho-vaccin. Ce fléchissement a été, du reste, vérifié par la diminution momentanée du pouvoir bactéricide du sérum.

L'antigène introduit dans le sang retient, conformément à la loi d'Ehrlich, les anticorps libres normaux ou nouvellement formés. L'intensité du déficit

est en rapport avec la quantité de vaccin injectée (Wright) et, par conséquent, elle est d'autant plus grande que cette dose est elle-même plus élevée. Les petites doses d'antigène atténuent la production de cette phase et ne s'opposent pas à la production rapide des anticorps immunisants.

Si avec les méthodes actuelles la phase négative est négligeable dans la vaccination préventive, elle ne l'est pas dans la vaccinothérapie où la moindre introduction d'un excédent d'antigène pourrait avoir des conséquences fâcheuses chez des malades déjà infectés.

On cite un certain nombre de cas de ces manifestations anaphylactiques. MM. Chantemesse, Sacquépée et Chevrel, Thiroloix rapportent des observations où le vaccin semble avoir eu un effet néfaste.

MM. Netter et Léon Kahn ont soigné dernièrement une fièvre typhoïde grave à début méningé où ce choc anaphylactique fut observé : la dose injectée à 3 heures du soir fut par erreur de 250 millions au lieu de 25 millions de bacilles. Presque aussitôt après l'injection, le malade fut pris d'un frisson violent qui dura une heure. Dans la nuit, vomissements porracés. La température, qui était, le 5 juin au matin, de 40°5, tombait le lendemain matin à 38 degrés. Le 6 au matin, le facies est grippé, le ventre retracté, la pression est très douloureuse dans la fosse iliaque droite. On constate tous les signes d'une *appendicite* ; les phénomènes durent quarante-huit heures et disparaissent sans laisser de traces. La fièvre typhoïde se poursuit et se prolonge en dépit de deux nouvelles injections de vaccin.

Dans des formes graves ou avancées, il convient donc d'injecter des doses minimes de vaccin, ou bien, de s'abstenir de toute vaccination.

Rupture de la rate. — Dès le début de la vaccinothérapie, on a constaté que l'injection du typhovaccin produisait une augmentation de volume de la rate. Cette augmentation se manifeste à chaque nouvelle injection. Le plus souvent, elle est transitoire et la rate revient à ses dimensions antérieures au bout de quelques jours. Cependant, cette constatation ne doit pas être négligée, puisqu'on a signalé la rupture de cet organe et la mort du sujet (observations de Eugen Fraenkel et Callison).

Cholécystite et Appendicite. — L'injection de vaccin peut produire une poussée de cholécystite et d'appendicite, aussi bien au cours de la période d'état que pendant la convalescence :

1° Chez un des malades de M. Netter, il est survenu, cinq jours après une deuxième injection, une tuméfaction douloureuse de la vésicule biliaire, qui persiste plus d'une semaine. La marche de la fièvre typhoïde fut peu modifiée chez ce malade, et une rechute survint après une apyréxie de trente-six heures. Au cours de cette rechute, la vésicule biliaire présenta une nouvelle tuméfaction après une injection de 25 millions ;

2° Chez un autre malade, il est survenu, dès le surlendemain de l'injection, une poussée de cholécystite caractérisée par une tuméfaction importante et très douloureuse de la vésicule biliaire qui a persisté plus d'une semaine.

Déjà en 1912, Cléments et Dawson signalent ce fait dans une observation relatée dans le *Journal of the Royal Army medical Corps.* Ces auteurs ont traité par le vaccin antityphique antogène un militaire *porteur de germes.* La cinquième injection de 500 millions de bacilles provoqua une manifestation

du côté de la vésicule biliaire. Une nouvelle injection de 600 millions réveilla cette poussée de cholécystite qui persista plus d'une semaine. A partir de ce moment, on *ne retrouve pas de bacilles typhiques dans les selles.*

MM. G. Brouardel et Giroux, M. Thiroloix rapportent des observations dans lesquelles le vaccin provoqua une poussée de cholécystite ou d'appendicite et quelquefois ces deux manifestations survenant ensemble.

Quant aux hémorragies intestinales, elles ne sont pas plus fréquentes avec ou sans vaccin.

M. Boinet pense que, loin de favoriser ces hémorragies, la vaccinothérapie les rend plus rares, en diminuant l'étendue et la profondeur des ulcérations des plaques de Peyer.

Vaccins. — Quel vaccin employer?

On a eu le plus souvent recours aux cultures stérilisées par la chaleur et, suivant l'évolution adoptée dans la préparation du vaccin antityphique, on a progressivement abaissé le point de stérilisation. De 63 degrés, température utilisée dans les essais d'Eugen Fraenkel, on a passé à 60 degrés (Wright, Pfeiffer et Kolle), à 55 et 53 degrés (vaccins anglais et américains).

M. Petrovitch s'est servi du vaccin américain.

Il a été fait usage ailleurs de vaccins stérilisés par les agents chimiques et c'est ainsi que le vaccin stérilisé par l'éther ou les autolysats de bacilles vivants ont été utilisés par Vincent, Thiroloix, Netter, Variot, Émile Weil, etc.

M. Vincent conseille pour la vaccinothérapie les extraits ou autolysats de bacilles vivants, un peu concentrés. « L'autolysat est constitué par des endo-

toxines microbiennes et des substances colloïdales provenant des corps mêmes des bacilles typhiques et de leurs sécrétions à l'état vivant. Il provoque donc la production de substances défensives antitoxiques et, d'autre part, en raison de sa constitution et de l'absence presque complète d'éléments figurés, il est résorbé plus vite et plus facilement, donnant lieu ainsi à la sécrétion plus prompte et plus efficace d'anticorps spécifiques. »

Dans un petit nombre de cas, Renaud a employé les vaccins obtenus par l'action des rayons ultra-violets. M. Paul Claisse rapporte plusieurs observations favorables.

En 1908, Pescaloro et Quadrone, après avoir essayé sans succès les injections de bacilles tués dans la fièvre typhoïde, se sont adressés à des bacilles vivants atténués par la chaleur, cultures de quinze à vingt jours, chauffées quelques heures, à 45 ou 50 degrés. Ils ont d'abord utilisé des cultures de provenances diverses, puis, pour obtenir une plus grande affinité des germes vis-à-vis des ambocepteurs spécifiques, des cultures provenant des malades de la même épidémie.

Ardin-Delteil et ses collaborateurs, Boinet, Déléarde et Leborgne, M. Netter, Sablé, etc., ont fait usage du virus vivant sensibilisé de Besredka.

C'est en raison de la rapide sécrétion d'anticorps qu'il provoque, que ce vaccin a été particulièrement recommandé dans la vaccinothérapie.

MM. Josué et Belloir se sont adressés aux cultures du bacille obtenu en partant de l'hémoculture du malade : auto-vaccin.

Doses. Nombre des injections.
Intervalles.

La quantité de bacilles injectés varie entre 4 millions et 1.000 ou même 2.000 millions.

Meakins et Forster, à Montréal; Callison, à New-York; Ardin-Delteil, Nègre et Maurice Raynaud, à Alger; Boinet, à Marseille, etc., vantent les bons effets des doses fortes. Cette dose initiale est de 1.000 millions de bacilles pour Meakins, Ardin-Delteil; 2.000 pour Boinet.

Au début de leurs essais, MM. Ardin-Delteil, Nègre et M. Raynaud, faisaient, d'après les indications de Metchnikoff et Besredka, deux injections de 1 et 2 centimètres cubes à sept ou huit jours d'intervalle. Dans la suite, il leur a paru plus avantageux de rapprocher les injections et d'élever progressivement la quantité injectée. Ils pratiquent en général quatre injections à trois jours d'intervalle ; la première de 1 centimètre cube, la seconde de 2 centimètres cubes et les deux dernières de 3 centimètres cubes.

M. Variot se sert aussi des fortes doses : 1/2 centimètre cube, 1 centimètre cube d'autolysat. M. Sablé, de Lille : 1 centimètre cube, plusieurs fois suivant les besoins.

M. Chantemesse, après s'être servi de petites doses décroissantes, emploie à présent des doses fortes en les augmentant graduellement ; la première injection est de 75 millions ; la seconde, de 500 millions ; la troisième, de 750 millions et la quatrième, de 1 milliard.

Smallman et Semple conseillent d'injecter 100 millions ; Watters et Eaton, Petrovitch, 25 à 30 millions ; Sadler 2 à 4 millions.

Josué et Belloir injectent trois fois 200 millions à douze heures d'intervalle. Mais dans certains cas, quand la température dépasse encore 38 degrés, cinq jours après la première vaccination, ils pratiquent une nouvelle injection de 200 millions.

M. Boinet fait, pendant quatre jours consécutifs, une injection de 2.000 millions à chaque inoculation.

Sacquépée et Chevrel emploient 100 à 750 millions.

M. Emile Weil injecte aux malades au-dessus de cinq ans, 1/4 de centimètre cube. Le lendemain, 1/2 centimètre cube ; le troisième jour 1 centimètre cube, et le quatrième jour, 1 cmc. 1/2. Il attend ensuite quelques jours pour administrer la dose terminale de 2 centimètres cubes.

Dans les cas graves ou en cas de fortes réactions, il commence quelquefois la dose antécédente avant d'augmenter la quantité de microbes. Dans les cas moins sévères, il arrête parfois le traitement à la dose de 1 cmc. 5.

Chez les malades au-dessous de cinq ans, M. Émile-Weil commence par injecter 1/8 de centimètre cube, puis 1/4, 1/2, 3/4 sans dépasser à la fin 1 centimètre cube ou 1 cmc. 5.

M. Thiroloix se sert d'une technique spéciale : la dose est de 200 millions. Il inocule le premier jour 1/2 centimètre cube matin et soir et 1/2 centimètre cube le lendemain matin (*vaccination initiale*). Jamais il ne répète d'inoculations dans la phase aiguë. A la phase d'apyréxie, il fait une nouvelle injection de 1/2 centimètre cube (*vaccination terminale)* et de six en six jours il renouvelle les inocula-

tions à la dose de 1 centimètre cube jusqu'à absence de réactions générale ou locale. Cette vaccination terminale lui a paru très importante, car elle abrègerait la maladie et empêcherait les rechutes.

Déléarde et Leborgne font les injections, en général, à cinq jours d'intervalle, à une dose variable. Ils répètent 3 ou 4 fois ces injections.

Rieux, Louis et Combes font les injections à intervalles rapprochés, au nombre de 2 ou de 3, à raison de 1 centimètre d'autolysat ou de 1/2 centimètre cube de vaccin bacillaire.

M. Netter, après s'être servi des doses de 25 millions, les a abandonnées à cause des résultats peu nets. La formule ayant donné les meilleurs résultats a été de 500 millions pendant trois jours consécutifs.

Meakins et Forster, Callison augmentent les doses à chaque injection nouvelle. Les premiers injectent 1.000 le premier jour et 1.500 millions le deuxième jour. Le second répète systématiquement les inoculations tous les quatre jours en augmentant de 200 millions à chaque nouvelle injection.

Pétrovitch se contente de 20 millions à chaque injection et ne fait au maximum que trois injections à huit ou dix jours d'intervalle : 160 de ses malades n'ont eu qu'une injection unique, 120 deux injections, 180 trois injections.

C'est en raison de la possibilité de réactions trop vives, correspondant à la phase négative de Wright, que certains ont estimé plus prudent d'employer des doses minimes.

Quel est le moment le plus favorable pour instituer le traitement?

On sait que chez le typhoïsant il se développe parallèlement deux processus inverses : un processus

d'immunisation et un processus de sensibilisation. L'effort réactionnel défensif est plus marqué dans les premières périodes de l'infection. C'est vers le septième jour environ de la fièvre typhoïde, qu'il se produit communément une baisse momentanée de la température, sorte de *crise thermique* qui traduit assurément un état défensif de l'organisme, car, à ce moment, on peut commencer à observer, dans le sang, l'existence d'anticorps.

Le processus de sensibilisation, d'abord effacé par celui d'immunisation, tend à se faire jour plus tard seulement.

Ceci explique pourquoi la vaccinothérapie a d'autant plus de chances d'exercer une influence salutaire qu'elle est mise en œuvre de meilleure heure. Instaurée dès le début de la maladie, période pendant laquelle l'effort d'immunisation l'emporte en général, elle vient renforcer cette tendance. Plus cet apport sera tardif et moins l'immunisation adjuvante sera marquée.

Ce qui explique aussi pourquoi il est dangereux de traiter par la vaccinothérapie les cas avancés ou graves dans lesquels le processus de sensibilisation est déjà marqué. C'est, en effet, dans ces cas qu'on voit se produire des chocs anaphylactiques quelquefois graves.

Hémoculture. — Il est utile, avant d'instituer la vaccinothérapie, de s'assurer du diagnostic par l'hémoculture ou le séro-diagnostic.

Cependant, si les symptômes cliniques sont nets au début, et lorsque le médecin soupçonne une possibilité d'infection éberthienne, il est de bonne pratique de faire *immédiatement* et sans plus de confirmation, une injection vaccinale à petite dose

(1/2 cmc.), comme on emploie de suite le sérum antidiphtérique.

Pour l'application de fortes doses, attendre le résultat de l'hémoculture.

Technique. — La technique des inoculations est des plus simples. Certains auteurs, comme Wright au début, ont essayé de vacciner, en *faisant ingérer* des cultures de bacilles typhiques stérilisées, mais l'immunisation n'eut pas lieu.

MM. Courmont et Rochaix conseillent des *lavements* de 100 centimètres cubes d'une culture de bouillon chauffée. Ces lavements doivent être donnés deux fois par jour, aussi hâtivement administrés que possible. On peut suivre ce traitement jusqu'à la défervescence.

Pour hâter les effets de la vaccinothérapie, MM. Thiroloix et Bardon ont employé, dans certains cas, la voie intra-veineuse. L'injection intra-veineuse leur a paru tout à fait inoffensive. Elle donne lieu à une réaction immédiate, instantanée, d'où la nécessité de n'employer que des doses infimes (2 à 10 millions). On évite ainsi la réaction locale. De plus, l'apparition de l'agglutination est très rapide.

Quelques minutes après l'injection intra veineuse, le malade a un grand frisson, une respiration accélérée, un pouls rapide. Les extrémités et les lèvres se cyanosent. On assiste à un ensemble ds symptômes alarmants.

M. Netter et la plupart des partisans de la vaccinothérapie insistent sur la nécessité d'injecter le vaccin dans le tissu cellulaire. Ils espèrent ainsi localiser la résorption des antigènes et la production d'anticorps. Une injection intra-veineuse introduit immédiatement dans le sang des endotoxines qui, s'ajou-

tant à celles qui existent déjà du fait de la maladie, peuvent hâter l'issue fatale.

Pour la vaccination préventive, la voie intra-veineuse n'offre pas les mêmes dangers. Friedberger et Moreschi, Kraus et Stenitzer, Nicolle emploient cette voie et insistent sur son innocuité et son efficacité. Cette méthode permet d'obtenir avec des doses plus faibles la production rapide d'anticorps.

La voie *intramusculaire* semble diminuer les phénomènes douloureux et la réaction locale.

Mais ces méthodes sont peu employées, et la préférence a été donnée aux injections *sous-cutanées*, de beaucoup les plus faciles et les plus aseptiques.

L'inoculation doit se faire sous la peau de la région claviculaire ou à la face antérieure de la cuisse, et non en arrière, parce que le malade reste couché. Faire l'injection de préférence le matin. Si le vaccin détermine une élévation anormale de température ou de la douleur, on donne, une heure après, 50 centigrammes d'aspirine ou 1 gramme d'antipyrine.

Réactions locales et générales.

L'introduction, au sein de l'organisme, d'éléments figurés microbiens ou d'extraits de bacilles suscite, à des degrés divers, des réactions locales et générales parfois intenses pour certains de ces vaccins.

Il a été uniformément constaté que l'inoculation de bacilles vivants (Castellani) ou celle de bacilles tués par la chaleur (Pfeiffer et Kolle, Wright), enfin, celle des bacilles sensibilisés (Besredka, Netter) ainsi que l'injection des autolysats, éveillent chez les

vaccinés des symptômes plus ou moins pénibles. Les cultures tuées renferment à la fois des corps microbiens avec leur endotoxine, la peptone du bouillon, enfin des substances antiseptiques (lysol, acide phénique, etc.). On s'explique aisément l'existence de la douleur provoquée par les injections.

Un quart d'heure à trois heures après l'injection du vaccin, il survient, à l'endroit inoculé, une réaction locale caractérisée par de la douleur, de la rougeur, de la chaleur, enfin un gonflement œdémateux tel qu'on peut croire parfois avoir affaire à un érysipèle phlegmoneux. Cette région est plus ou moins douloureuse, spontanément et à la pression, ou bien à l'occasion du mouvement. La douleur se répercute dans l'aisselle et dans le pli inguinal, elle gagne parfois le bras correspondant.

Le plus souvent la réaction locale est minime : un léger prurit, un érythème plus ou moins marqué, avec induration légère au lieu de l'injection. Ardin-Delteil considère cette induration comme de véritables cuti-réactions dues à la sensibilisation de l'organisme, et pouvant dans une certaine mesure, comme l'a fait remarquer Chantemesse, contribuer au diagnostic de la fièvre typhoïde.

De la zone inoculée partent quelquefois des traînées rouges lymphangitiques ; les ganglions correspondants sont tuméfiés et sensibles.

Pour M. Thiroloix, les grosses réactions locales paraissent, en règle générale, annoncer des cas bénins.

A la phase apyrétique la réaction locale est la règle, la réaction générale avec fièvre forte, mais éphémère, est l'exception.

Dans la plupart des cas la réaction générale est peu intense, caractérisée seulement par une légère

élévation thermique. On a signalé aussi un état nauséeux ou des vomissements, des coliques, de la dyspnée, de l'urticaire, des arthralgies, des éruptions vésiculeuses. Dans un cas de M. Variot, il y a eu un érythème polymorphe.

Réactions viscérales.

Rate. — Parmi les phénomènes viscéraux, le premier et le plus constant, car il s'observe dans 94 o/o des cas, est l'*augmentation du volume de la rate*. La percussion de l'organe, avant l'injection et douze à vingt-quatre heures après cette injection, décèle un agrandissement de la zone de matité. Cette *spléno-réaction* (faible, moyenne ou forte) est *spécifique*. Elle ne se produit que chez les sujets infectés par le bacille d'Eberth. Elle est nulle dans les paratyphoïdes, dans la typho-bacillose, dans la fièvre de Malte, etc. Inversement, les malades atteints de paratyphoïde n'ont pas de spléno-réaction sous l'influence de l'injection et font leur spléno-réaction uniquement lorsqu'on leur injecte un vaccin obtenu avec des bacilles paratyphiques.

On a donc là, d'après M. Vincent, un moyen plus facile et commode de faire le diagnostic de la fièvre typhoïde et de la fièvre paratyphoïde (*spléno-diagnostic*).

Cette splénomégalie se manifeste à chaque nouvelle injection. La régression se produit ordinairement trois ou quatre jours après l'injection.

Il n'y a pas de différence appréciable dans les modifications de la rate provoquées par les divers vaccins.

Foie. — Vésicule biliaire. — Le foie participe à ces réactions viscérales. Une fois sur cinq, le lobe gauche et la région de la vésicule biliaire augmentent de volume Il y a hypersécrétion biliaire. La matité hépatique peut s'accroître de 1/2 à 1 centimètre. La vésicule biliaire devient grosse, douloureuse à la pression.

Rein. — Pression sanguine. — L'appareil rénal réagit assez souvent. Il n'est pas rare de constater une diurèse abondante dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection. M. Vincent a observé chez un malade atteint de néphrite éberthienne avec œdème pulmonaire, dyspnée, œdème des malléoles et état général très grave, qu'une injection faite au douzième jour de la maladie provoqua, pendant quarante-huit heures, une sécrétion abondante d'urine et amena la disparition des œdèmes et des symptômes asphyxiques. La quantité d'albumine descendit, presque aussitôt, à un taux très bas.

Le moment d'apparition de la diurèse est très variable.

En même temps que ces symptômes, on constate parfois une élévation de la pression sanguine de 1 à 3 millimètres. La crise urinaire n'est pas conditionnée exclusivement par cet accroissement de pression du sang, parce que celui-ci n'est pas très élevé, ni constant. Cette crise serait due au vaccin introduit dans l'organisme et exerçant sur les reins une action stimulante analogue à celle qu'il provoque sur le foie, sur la rate et même sur l'intestin. Parfois, en effet, le nombre des selles et leur fluidité augmentent pendant un jour après l'injection pour faire place ensuite à de la constipation.

Moelle osseuse. — Sang. — Le sang et la moelle osseuse sont probablement influencés aussi. Rouzaud et Cabanis ont noté une augmentation de la cholestérinémie chez les sujets sains et chez les typhoïsants vaccinés.

Taches rosées lenticulaires. — Le lendemain de l'inoculation, on peut voir survenir une éruption abondante de taches rosées. Sur 14 cas traités par M. Netter, cette éruption s'est produite sept fois.

Dans une observation de M. Sablé, les taches rosées sont apparues seulement à la convalescence.

On a donc ici un phénomène analogue à celui qu'on observe dans la pneumonie où les signes d'auscultation apparaissent souvent à la défervescence.

Au lieu d'une éruption de taches rosées, on peut observer une énorme tuméfaction des papules qui deviennent rouge violet, volumineuses et légèrement sensibles (Émile-Weil).

Phénomènes généraux. — Système nerveux.

L'état général des malades et les symptômes infectieux et nerveux sont variables : un certain nombre de malades ne paraissent éprouver aucun effet à la suite de la vaccination ; ce sont surtout, quoique non toujours, ceux traités au delà de la première semaine.

Même si la défervescence ne se produit pas sous l'influence des injections, et si la marche générale de la maladie n'en est pas influencée, on constate cependant, avant tout autre phénomène, une amélioration marquée de l'état général. Le changement

est frappant. En vingt-quatre ou quarante-huit heures, le tableau change complètement. Tel malade, entré dans un état de prostration extrême, ne répondant à ancune question, insensible à ce qui se passe autour de lui, urinant sous lui et perdant ses matières fécales, dès la deuxième injection, sort de sa torpeur, répond aux interrogations. Le délire disparaît, la céphalée cesse, l'œil devient plus vif, la langue est moins sèche, l'adynamie ou l'ataxo-adynamie font place à un tableau plus rassurant. Cette amélioration est surtout impressionnante chez les malades les plus profondément atteints, que l'on voit assez rapidement revenir à eux et se ressaisir.

C'est donc un élément hautement appréciable que l'apparition de ce phénomène de détente annonçant une sorte de trêve, de répit, dans les accidents infectieux.

Quelques malades éprouvent la sensation de faim quatre ou cinq jours après la première injection alors qu'ils étaient dans un état grave au moment de leur entrée.

Système cardio-vasculaire. — Pouls.

Les constatations sont ici très variables.

Josué et Belloir attirent l'attention sur l'état du système cardio-vasculaire chez les sujets traités par la vaccination. Ils n'ont eu de troubles notables du myocarde que dans un seul cas extrêmement grave. Ce malade présentait déjà avant la vaccination un pouls très rapide. Pendant sa convalescence même, le pouls était encore fréquent et instable.

Chez tous leurs autres malades, très rapidement

et souvent d'une façon précoce avant la chute de la température, le pouls s'est ralenti, en même temps qu'il devenait fort et bien frappé. Ils n'ont jamais observé chez aucun de leurs malades, l'accélération avec instabilité et mollesse du pouls que l'on voit persister si souvent pendant la convalescence de la fièvre typhoïde.

Emile-Weil note un fait opposé : tandis que les bruits du cœur sont ralentis et bien frappés, la tension du pouls est parfois d'une faiblesse paradoxale, même alors que le malade, apyrétique, entre en convalescence. Aussi est-il bon de prescrire l'adrénaline à doses variables.

M. Sablé a signalé souvent, dans la convalescence des malades traités par le vaccin, une hypothermie légère durant quelques jours et se produisant au moment de la chute thermique à la normale, avec de l'asthénie assez marquée pendant la convalescence. Deux sur huit de ses malades ont présenté ce phénomène.

Dans beaucoup d'observations, on trouve nettement signalé une diminution dans le nombre de pulsations en même temps qu'elles deviennent régulières et bien frappées.

Certains médecins ne signalent aucune différence dans la rapidité du pouls ou au contraire notent une accélération passagère à la suite des injections. Le pouls suit en général l'évolution de la température.

Évolution de la maladie. — Nombre de jours.

Les 48 malades de M. Ardin-Delteil ont tous guéri dans un temps plus ou moins court, mais toujours subordonné à la date de la première injection.

Chez 32 malades injectés du premier au dixième jour, l'évolution de la fièvre thyphoïde fut de 23,4 jours.

Chez 16 malades injectés au delà du dixième jour, la maladie a duré en moyenne 34,6 jours.

Non traités : 179	Traités : 48
32,7	26,84
comme moyenne	comme moyenne
de jours de maladie	de jours de maladie

Dans les observations de M. Variot, quatre fois sur seize, la défervescence complète a été observée au quinzième jour de la maladie.

Dans un autre cas, la température est tombée au-dessous de 37 degrés dès le treizième jour, pour remonter un peu et se maintenir pendant quinze jours entre 37 et 38 degrés.

Dans les autres cas, la durée de la fièvre n'a pas paru abrégée.

M. Sablé a eu sur 8 cas traités : une fois apyrexie le quatorzième jour ; une fois apyrexie le dixième jour.

Chez les autres malades la durée de la fièvre n'a pas été modifiée.

Josué et Belloir sur 10 malades ont eu une moyenne de 20,7 jours de maladie.

Dans une forme ambulatoire ils ont observé une apyrexie complète le surlendemain de la deuxième injection, huit jours après la première injection.

Sacquépée et Chevrel, sur les 28 cas traités, ont noté que la durée totale de la maladie a été abrégée de six jours en moyenne.

Exceptionnellement l'injection a provoqué une apyrexie définitive et une guérison extrêmement rapide.

Sur les 36 malades de M. Vincent, on constate que, chez la plupart des cas inoculés dans la première semaine, la température s'abaisse un jour et, plus souvent, deux ou trois jours après, de 0°5, 0°8, 1 degré, parfois, mais plus rarement davantage.

Dans près de la moitié des cas, cette défervescence ne dure pas et la courbe de température revient à son niveau antérieur.

Une nouvelle injection faite trois ou quatre jours après la précédente amène parfois, mais plus rarement, une décroissance de la fièvre. Celle-ci peut, sans doute, revenir à son niveau précédent, mais fréquemment elle se maintient à un niveau plus bas. Une troisième injection peut, mais non toujours, accentuer ce résultat.

Dans un deuxième groupe de cas, la fièvre, plus ou moins élevée, est arrêtée dans son élan. On la voit (toujours après deux ou trois jours, jamais immédiatement) fléchir tantôt avec des oscillations rythmiques ou irrégulières, tantôt suivre une ligne très tendue et, en un lysis plus ou moins rapide, parvenir à la normale en six ou huit jours.

Enfin, dans les cas les plus favorables, ce qui s'est produit quatre fois sur 36 malades de M. Vincent, et exclusivement chez des typhoïsants au début de leur affection, la température descend brusquement et définitivement, deux ou trois jours après l'injection.

Dans les observations de M. Émile-Weil, la durée de la courbe fébrile est très diminuée, l'apyrexie est atteinte au bout d'une semaine, le plus souvent au bout de dix jours, et dans un cas le plus long, au bout de vingt jours.

L'injection modifie le type fébrile. La fièvre con-

tinue se change en une fièvre intermittente, chaque injection étant suivie, en général, d'un accroissement, puis d'une rechute de température. On peut ainsi assister à une sorte de stade amphibole précoce.

Sur 42 cas terminés par guérison, M. Thiroloix a eu 9 cas dans lesquels la maladie n'a pas paru très modifiée, mais il faut ajouter que jamais il n'a observé les formes très prolongées de jadis.

Le vaccin, dans 18 o/o des cas suivis de guérison, n'apporte aucune modification à l'évolution de la maladie. Si on ajoute les cas mortels (14 o/o), on voit que dans 32 o/o des cas, le vaccin n'a aucune action sur la durée de l'infection.

Mais, dans 34 cas sur 50 (68 o/o), la maladie a été nettement influencée par la vaccinothérapie. La durée de la maladie est très notablement écourtée et le nombre des bains donnés aux vaccinés est alors de beaucoup inférieur à celui des bains donnés aux typhiques non vaccinés.

Déléarde et Leborgne sur 6 cas traités ont eu :

1 mort, 18 jours après son entrée
1 — 34 —
1 chute de température au 25e jour
1 — 27e jour
1 — 13e jour
1 — 23e jour

En faisant abstraction des morts, on a 22 jours en moyenne.

Chez les malades de M. Netter, on a :

	14 cas traités par le vaccin Besredka	11 cas non traités
Durée de la fièvre à partir de l'admission.....	14 jours	21 jours
Durée de la fièvre à partir de la première injection.	12 jours	

Meakins et Forster :

	48 cas traités	Non traités
Durée de la fièvre....	28 jours	37 jours

Rechutes. — Ardin-Delteil :

Non traités	Traités
9,75 o/o	4,16 o/o

Variot : Deux rechutes sur 16 cas traités.

Josué et Belloir : Une rechute sur 12 cas traités.

Emile-Weil : Une rechute sur 16 malades.

M. Thiroloix n'a que deux rechutes sur 50 cas traités.

Déléarde et Leborgne sur 6 cas traités : deux rechutes.

Meakins et Forster donnent : 2,4 o/o de rechutes chez les malades traités ; 40 o/o chez les non traités.

M. Netter : 16 o/o de rechutes chez les malades traités ; 25 o/o chez les non traités.

Mortalité. — Pétrovitch sur 460 malades traités n'a eu que 15 décès, soit 3,2 o/o, contre 16,8 o/o des non traités. Si on fait abstraction des malades

morts dans les premières vingt-quatre heures, la mortalité est de :

2,24 o/o pour ceux traités et de 12,8 o/o pour les non vaccinés.

Ardin-Delteil sur 48 cas vaccinés a 2,08 o/o de décès contre 8,38 o/o pour les non vaccinés.

Sacquépée et Chevrel :

Traités	Non traités
7,1 o/o	10,5 o/o

Thiroloix : 7 morts sur 50 cas, soit 14 o/o contre 10 à 12 o/o de leur mortalité globale.

M. Netter :

Cas traités	Non traités
7,14 o/o	18,18 o/o

Meakins et Forster :

Vaccinés	Non vaccinés
2,4 o/o de décès	13 o/o

M. Variot a 6,6 o/o de décès.

M. Sablé : 25 o/o.

Josué et Belloir : 8,33 o/o.

M. Vincent : 2,77 o/o.

Leborgne et Déléarde : 32,2 o/o.

Rieux, Louis et Combes : 12,42 o/o.

Il est très difficile de juger des effets de la vaccinothérapie par la simple statistique des décès, car si l'on prend le pourcentage de mortalité par fièvre typhoïde chez les non vaccinés, on a quelquefois des statistiques aussi belles.

M. Lion donne sa statistique de mortalité chez les non vaccinés :

De 1903 à 1909	6,9 o/o	de décès
De 1910 à 1913	21,1 o/o	—
De 1912 à 1913	4,7 o/o	—

M. Claisse a traité 33 typhiques sans vaccin et n'a pas eu de décès.

M. Dufour sur 104 traités sans vaccin n'a que 6 décès.

La mortalité chez M. Comby varie entre 6,66 o/o et 8,87 o/o.

Dans la marine (flotte), la mortalité a été en 1907, de 14,75 o/o ; en 1910, de 12,12 o/o ; en 1911, 14,79 o/o. Moyenne des trois années : 13,89 o/o.

On voit combien il est difficile d'évaluer l'efficacité d'une méthode, étant donné que les statistiques de mortalité sont extrêmement variables d'un moment à un autre.

Convalescence. — Un des avantages du traitement est la rapidité de la convalescence.

Voici un tableau d'ensemble, emprunté en partie à M. Netter, qui permet, à l'heure présente, d'apprécier les effets de la vaccinothérapie.

Sur 1503 cas émanant de 56 auteurs, on a un pourcentage de 4,95 décès et 7,57 rechutes.

Ces chiffres s'établissent ainsi : 61 décès sur 1.245 cas, 43 rechutes sur 568 cas, en éliminant les cas des auteurs qui ne donnent pas nettement le nombre de décès. Pour le pourcentage des rechutes, les décès ont naturellement été défalqués ainsi que les satistiques des auteurs qui se contentent d'indiquer la mortalité.

TABLEAU

AUTEURS	Date de publication	Nombre de cas traités	Décès	Rechutes	Vaccin utilisé	Dose employée	Nombre d'injections et Intervalles	Appréciation
Eugen Fraenkel.....	1893	57	5	»	Culture dans bouillon de thymus de trois jours, chauffée à 63 degrés.	1/2 centimètre cube.	Tous les deux jours en arrivant, à 1 centimètre cube.	Favorable.
Petruschky.....	1902	17	0	0	Culture stérilisée par la chaleur avec ou sans sérum antityphique.	10 à 20 millions de bacilles.	Deux fois par jour.	Diminue la gravité et la durée.
Richardson.....	1907	21	2	1	Extrait de culture chauffée (Vaughan).	10 à 100 millions.	»	Diminue la proportion des rechutes.
—	1908	19	»	1			»	
—	1912	28	»	5	»		»	Modifie peu la mortalité.
Pescaloro et Quadrone	1908	20	»	»	Cultures vivantes de quinze à vingt jours, chauffées de 45 à 50 degrés.	1/2 centimètre cube.	Intervalle de 4 à 7 jours.	Favorable. Les bacilles disparaissent du sang
Watters et Eaton....	1909	30			Cultures stérilisées par la chaleur.	25 à 30.	Souvent répétées à intervalles variables.	Favorable.
—	1909	4	2	5				
—	1911	35			»	»		
Illman.....	1908	1	0	0	Cultures stérilisées par la chaleur.	1.000 millions.	»	Effet douteux.
Semple.....	1909	9			Cultures stérilisées par la chaleur, auto, puis stock-vaccin.	8 à 30 millions.	»	Très favorable.
			2	2			»	
—	1912	51						
Smallman.....	1909	36	3	0	Cultures stérilisées par la chaleur, auto et stock-vaccin.	100 millions. 100, 300, 35 millions.	Tous les trois jours.	Très favorable.

Nichols	1909	11	0	2	»	»	»	Effet douteux.
French	1909	1	0	0	»	»	»	Favorable.
Ramsburg	1909	1	0	0	»	»	»	»
Raffin	1909	1	0	0	»	800 millons.	»	»
Wood	1909	1	0	0	»	»	»	Diminue la durée.
Pollak	1909	1	0	0	Auto-vaccin.	»	»	Favorable.
Wilson	1910	6	0	0	Auto-vaccin.	250 à 500.	Une à trois injections.	Favorable.
Sappington	1910	22	3	0	Vaccin stérilisé par chaleur.	5 à 20 millions.	Deux jours de suite.	Favorable.
Martin	1910	2	1	0	»	»	»	Douteux.
Hollis	1910-11	51	2	8	Cultures chauffées.	10 à 250 millions.	»	Favorable. Dispense des bains.
Simons	1911	6	1	»	»	»	»	Favorable.
Sadler	1911-12	92	9	»	»	2 à 4 millions.	Tous les 3 ou 4 jours.	Favorable.
O. Connor	1911	1	0	0	»	»	»	Favorable.
Callison	1911	24	5	1	»	»	»	Favorable.
—	1912	14	»	»		Actuellement, 500 à 1.000 millions.	Tous les deux ou trois jours.	Très favorable.
Meakins et Forster	1911	41	1	1	»	1.000 millions.	Tous les huit jours.	Très favorable.
Mac Laughlin	1911	13	0	0	»	1.000 millions.	Tous les huit jours.	Favorable.
Anders	1911	8	0	1	»	25 à 50 millions.	Toutes les 72 heures.	Peu convaincu.

AUTEURS	Date de publication	Nombre de cas traités	Décès	Rechutes	Vaccin utilisé	Dose employée	Nombre d'injections et Intervalles	Appréciation
Duncan	1911	6	0	0	»	50 à 1.000 millions.	Une ou deux.	Très favorable.
Elliot	1911	3	0	0	»	»	»	Favorables les dix premiers jours.
Fletcher	1911	14	2	1	»	500 millions.	Intervalles de dix jours.	Favorable.
Courmont	1912	39	3	8	Cultures de bouillon chauffées.	100 centimètres cubes en lavement.	Deux lavements par jour.	Favorable.
Renaud	1912	4	»	»	Cultures stérilisées par les rayons ultra-violets.	»	»	Favorable.
Ardin-Delteil	1912	37	0	1	Vaccin vivant sensibilisé de Besredka.	1.000 millions.	Trois à quatre jours d'intervalle.	Très favorable.
—	1913	11	1	1	»			
Boinet	1913	15	0	0	»	2.000 millions.	Quatre jours consécutifs.	Très favorable. Dispense des bains.
Thiroloix	1913	50	7	2	Vaccin polyvalent stérilisé par l'éther	200 millions.	Trois en trente-six heures.	Très favorable. Dispense des bains.
Petrovitch	1913	46	15	»	Vaccin stérilisé par la chaleur.	30 millions.	Trois injections au maximum, séparées par dix jours.	Très favorable. Dispense des bains froids.
Vincent	1913	34	0	»	Vaccin et autolysat polyvalents.	»	»	Favorable.
—	1913	2	1	»	»	»		

								possibles.
Délearde.....	1913	6	2	2	Vaccin de Besredka.	»		Sceptique
Netter.....	1913	14	1	3	id.	25 à 1.000, actuellement 500 millions.	Trois jours consécutifs.	Favorable.
—	1913	5	»	»	Vaccin de Nicolle.	1 centimètre cube.	»	Favorable. Diminue le volume de la rate.
M. Comby.....	1913	3	»	»	Autolysat de M. Vincent.	»	»	Favorable.
M. G. Brouardel...	1913	1	»	»	»	»	»	?
MM. Rieux, Louis et Combes.....	1913	16	2	»	»	»	»	Favorable.
Josué et Belloir.....	1913	12	1	»	Auto-vaccin.	Trois fois 200 millions à douze heures d'intervalle.	»	Favorable. Favorable.
Émile-Weil.....	1913	16	»	0	Autolysat de M. Vincent.	»	Plusieurs jours.	Favorable.
Sablé.	1913	8	2	»	Vaccin de M. Vincent.	»	»	Favorable.
Chantemesse.	1913	7	»	»	Vaccin de M. Chantemesse.	Petites doses.	»	Favorable.
Variot.	1913	16	1	»	Vaccin de M. Vincent.	»	»	Favorable.
Weill-Hallé.	1913	6	»	»	»	»	»	Favorable.
Dufour.	1913	6	»	»	»	»	»	?
M. Nicolle.	1913	3	»	»	Vaccin de M. Nicolle.	»	»	Favorable.

Il nous a paru utile de rapporter quelques observations de malades traités par la vaccinothérapie. La plupart de ces malades ont été suivis par nous dans le service de M. Netter, à l'hôpital Trousseau. Les autres observations ont été choisies parmi celles publiées par MM. Déléarde et Leborgne, Sablé, Thiroloix et Variot.

OBSERVATIONS

Bons effets des doses fortes.

Observation I. — L'enfant F..., âgée de six ans, soignée en ville, est atteinte, depuis sept jours environ, d'une fièvre continue, atteignant le soir 39°5 et 39°8. État de prostration très marqué, somnolence presque tout le jour. Le ventre est un peu météorisé ; la rate, perceptible à la percussion dans l'étendue de quatre travers de doigt ; plusieurs taches rosées. Langue saburrale.

Une première injection de 1/2 centimètre cube d'antolysat Vincent est faite le huitième jour de la maladie, à midi. Le lendemain matin, la température, qui était encore le soir de 39°4, est tombée à 38 degrés. Mais l'état général est absolument transformé : la somnolence a disparu, l'œil est vif ; l'enfant redevient gaie et demande ses jouets ; les urines sont plus abondantes. *Tuméfaction de la rate* le lendemain de la première injection.

Trois jours après, on fait une *seconde injection* de 2/3 de centimètre cube. La température remonte le soir à 38°5, puis seulement à 38 degrés le jour suivant ; mais le matin, elle ne dépasse guère 37 degrés. La maladie semble avoir été jugulée. Huit jours après la première injection, l'apyrexie est complète. La convalescence est très courte.

Dans ce cas, la fièvre continue a été transformée en une forme rémittente à exaspération vespérale, avec apyrexie le matin. Mais les troubles nerveux ont cédé dès la première injection, et la maladie a perdu son caractère de gravité. (observation de M. Variot).

Observation II. — D..., vingt-quatre ans, nourrice. La température commence à s'élever le 16 juin (37°8 le matin, 38°9 le soir) et monte régulièrement pour atteindre 39°2 le 20 juin. Augmentation du volume de la rate, torpeur; séro-diagnostic positif à 1 0/0. *Une première injection de 1 centimètre cube* (antolysat Vincent) est faite le 20 juin ; la température reste en plateau.

On pratique une *deuxième injection* d'un centimètre cube, le 22 juin. A partir de ce moment, la température décroît. L'apyrexie, complète le 1er juillet. L'évolution de tous les symptômes après la première injection a été d'une remarquable bénignité (obs. de M. Variot).

Observation III. — B... (Paul), vingt-quatre ans, entre au troisième jour de sa maladie. La température varie entre 39 et 40 degrés ; 120 pulsations. Grosse rate.

Injection d'un centimètre cube d'autolysat Vincent, le 19 avril. La température baisse, varie entre 38 et 39 degrés. *La rate augmente de volume.*

Nouvelle injection le 23 avril. *Taches rosées.* Le 25 avril, température 37°5 ; les jours suivants, elle oscille entre 37 et 38 degrés. Le 29 avril, le malade est complètement apyrétique.

Urines : 4 à 5 litres par vingt-quatre heures (Variot).

Observation IV. — C... Charles, vingt et un ans, entre au cinquième jour de sa maladie. La température varie entre 39 degrés et 39°8. Grosse rate. Taches rosées. Le 4 juin, *injection* de 1 centimètre cube d'autolysat Vincent ; Le 6 juin, la température descend à 37 degrés mais remonte le 7 à 39°2.

Nouvelle injection le 7 juin. Le 8, la température est de 37°8 ; le 9, elle tombe définitivement et reste au-dessous de 37 degrés. Apyrexie complète le quatorzième jour de la maladie (obs. de M. Variot).

Observation V. — Reg..., Georges, soixante-trois ans.

16 mai. — Malade depuis plusieurs jours, prostré. Ni épistaxis, ni diarrhée. Langue saburrale.

17 mai. — Langue blanche, ventre un peu ballonné et sensible. Température : 39 degrés le soir.

18 mai. — Hémoculture positive. Séro-diagnostic positif,

19 mai. — *Injection de 2 centimètres cubes* de vaccin de Besredka.

22 mai. — Amélioration. Pas de taches.

26 mai. — *Nouvelle injection de 2 centimètres cubes.*

30 et 31 mai. — Hypothermie légère. Convalescence (obs. de M. Sablé).

Observation VI. — Juliette B..,,douze ans, entre au dixième jour de sa maladie. Céphalée, vomissements, épistaxis, douleur de ventre et température élevée.

6 avril. — Enfant très abattue, très fatiguée. Ne peut donner aucun renseignement.

Pas de taches rosées ; rate à peine percutable. Gargouillement dans la fosse iliaque droite. Pas de constipation ni de diarrhée. Langue saburrale.

Cœur normal. Poumon : pas de sibilances. Système nerveux normal.

Urines non albumineuses.

Hémoculture positive.

Séro-diagnostic positif.

7 avril. — *100 millions de vaccin Besredka*, dans la cuisse gauche.

8 avril. — Légère réaction locale ; un peu de douleur au lieu de l'injection.

10 avril. — *Éruption marquée de* taches rosées. *Injection de 1000 millions, dans* la cuisse droite.

11 avril. — Réaction locale assez marquée. Papule d'un centimètre carré, avec rougeur. État général excellent.

Pouls à 96. Langue humide. Quelques nouvelles taches rosées.

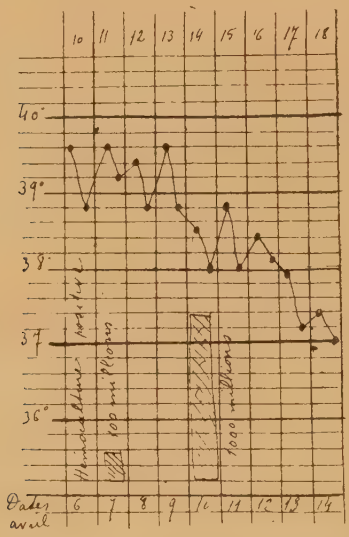
Rate $\frac{16}{11}$. Cœur et poumons normaux.

12 avril. — Rien de nouveau à signaler du côté de la rate et du poumon.

Pouls à 100.

13 avril. — Nouvelles taches rosées sur l'abdomen et sur le thorax.

Rate $\frac{13}{14}$. Pouls à 84, bien frappé.



Obs. VI. — Fièvre typhoïde adynamique grave, quoique la température ne soit pas très élevée. Injection de 100 millions le onzième jour, de 1.000 millions le quatorzième. Diminution rapide et définitive de la fièvre.

19 avril. — Langue humide. Pouls : 82.

Rate $\frac{7}{12}$. Nouvelles taches rosées avec localisation sur les cuisses.

15 avril. — Nouvelles taches rosées sur l'abdomen et le thorax. Pouls à 80.

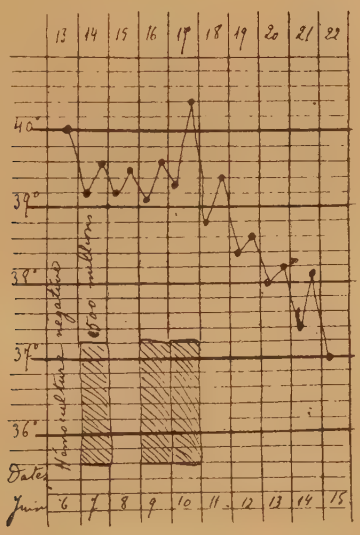
Bon état général. Rate $\frac{3\ 1/2\ \text{(verticale)}}{10\ \text{(horizontale.)}}$

16 avril. — La rate n'est plus percutable. Nouvelles taches rosées.

17 avril. — État général excellent.

Pouls à 70. Les taches rosées persistent (obs. de M. Netter).

Obs. VII. — Suzanne C..., huit ans, entre le 6 juin, au troisième jour de sa maladie.



Obs. VII. — Fièvre typhoïde moyenne. Trois injections de 500 millions les quatorzième, seizième et dix-septième jours. Apyrexie rapide (M. Netter).

Début par céphalée, diarrhée. Langue saburrale. Pas de taches rosées, ni d'épistaxis. *Injection de 500 millions* de Besredka.

Rate $\frac{11}{13}$. Léger tympanisme abdominal. Abdomen surtout

sensible au niveau des régions épigastrique et ombilicale. Pouls à 110.

9 juin. — Rate $\frac{11}{13}$. Pas de taches rosées. Pouls à 100. *Injection de 500 millions.*

10 juin. — *Injection de 500 millions.*

12 juin. — Pouls à 96. Rate $\frac{11}{13}$.

Bon état général. (obs. de M. Netter).

Effets peu marqués des doses faibles ou espacées :

Obs. VIII. — Enfant de neuf ans, habituellement constipée, mais cependant ne s'est jamais plainte du ventre.

9 avril. — Douleurs dans le ventre, au niveau de l'ombilic, mais peu violentes. Céphalée.

10 avril. — Vomissements alimentaires.

12 avril. — Température : 39°2. Diarrhée.

14 avril. — Température : 39°4. Pouls à 100. Facies vultueux. Céphalée disparue. Le ventre est souple, non ballonné. Pas d'hypéresthésie. La palpation profonde du ventre réveille une douleur dans la fosse iliaque droite et autour de l'ombilic, mal localisée. Le cæcum gargouille.

Enfant couchée en chien de fusil.

Ponction lombaire négative.

Séro-diagnoctic encore négatif.

15 avril. — Céphalée. Pas de photophobie ni de douleur à la pression des globes. Kernig accentué. Pas de raideur de la nuque. Pouls assez bien frappé, à 120.

Hémoculture positive.

Langue non saburrale.

Rate augmentée de volume, sensible à la palpation.

16 avril. — Pouls bien frappé, à 128.

Rate $\frac{10}{12} \frac{\text{Diamètre vertical}}{\text{Diamètre horizontal}}$.

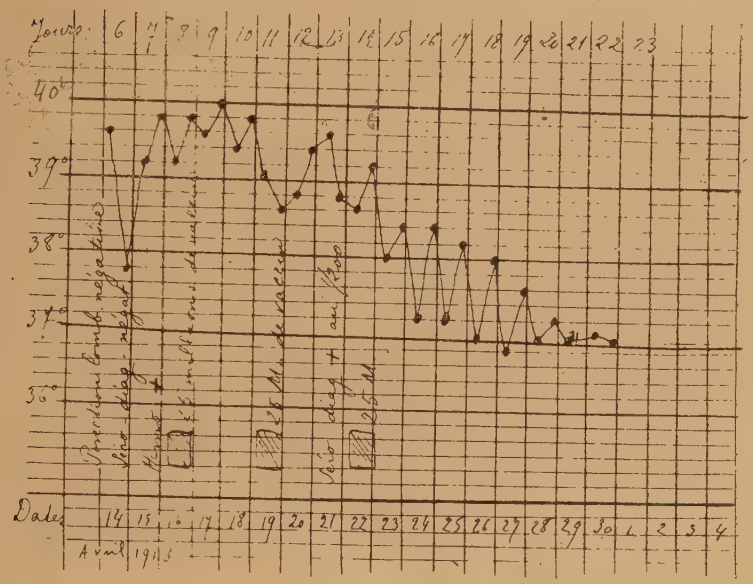
Injection de 25 millions de vaccin Besredka.

17 avril. — Même état général. Pouls bien frappé, à 120. Constipation.

Rate n'est pas changée. Quelques taches rosées.

Sensibilité au niveau de l'injection, mais pas de nodosité.

18 avril. — Les taches rosées sont plus nettes. Quelques sibilances. Pouls : 120.



Obs. VIII

19 avril. — Pouls : 116 à 120. Rate $\frac{12}{10\ 1/2}$.

Injection de 25 millions de vaccin.

20 avril. — Pouls à 112.

Rate : mêmes dimensions que la veille.

21 avril. — Pouls, 124.

Séro-diagnostic positif, au 1/200.

22 avril. — Rate $\frac{7}{9\ 1/2}$.

Pouls à 108. *Injection de 25 millions.*

23 avril. — Éruption scarlatiniforme sur le tronc et l'abdomen.

Langue normale, humide. Rougeur du pilier droit et de la luette.

Pas de réaction locale au niveau de l'injection.

Rate à peine percutable. Pouls : 128. Pas de torpeur.

24 avril. — Pouls à 96. L'éruption persiste.

25 avril. — Pouls à 120. Température normale. État général bon. (obs. de M. Netter).

Obs. IX. — Marie J..., douze ans et demi, entre le 18 avril. Malade depuis huit jours. Céphalée, douleur dans le ventre, asthénie.

19 avril. — Torpeur légère, Céphalée. Un peu de surdité des deux côtés. Taches rosées. Langue saburrale. Léger ballonnement du ventre. Rate $\frac{11}{14}$.

Pas de diarrhée. Quelques sibilances à l'auscultation. Pouls à 120, régulier, bien frappé.

Hémoculture positive. *Injection de 25 millions* de vaccin Besredka.

20 avril. — Taches rosées plus nombreuses.

21 avril. — Pouls à 104. Bon état général. Léger éréthisme cardiaque.

Râles de bronchite disséminés sur toute la hauteur des poumons.

Rate $\frac{15}{15}$ $\frac{\text{Diam. vertical.}}{\text{Diam. horiz.}}$

Séro-diagnostic positif au 1/10e seulement.

22 avril. — Pouls à 100. Un peu de muguet. Rate $\frac{14\ 1/2}{18}$.

Taches rosées. Râles sibilants et ronflants.

Injection de 25 millions.

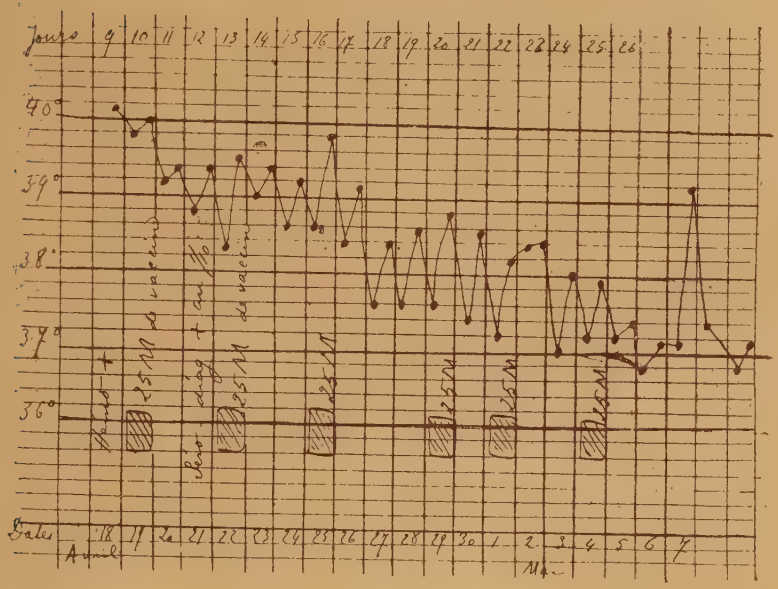
23 avril. — Pouls à 104. Pas de réaction locale. Rate $\frac{10\ 1/12}{15}$.

24 avril. — Pouls à 104. Râles crépitants et sibilants dans les deux poumons.

25 avril. — Pouls à 100. Rate $\frac{13}{16}$. XV gouttes d'adrénaline.

Injection de 25 millions de vaccin.

26 avril. — Légère augmentation du volume de la rate



Obs. IX

$\frac{15}{18\ 1/2}$. L'enfant est éveillée. Pas de nouvelles taches rosées. Pouls à 108.

27 avril. — L'enfant va très bien. La surdité persiste. Bruits du cœur un peu assourdis. Pouls : 96.

Rate $\frac{10}{12}$.

28 avril. — Même état que la veille. Pouls à 104.

29 avril. — *Injection de 25 millions* de vaccin de Besredka. Pouls à 96.

30 avril. — Pouls : 104. Rate $\frac{16}{22}$.

1er mai. — Pouls à 114, régulier et bien frappé. Rate $\frac{11\ 1/2}{13}$.

Quelques sibilances à l'auscultation. Langue humide. Bon état général.

Injection de 25 millions de vaccin.

2 mai. — Assez bon état général. Langue humide. Pouls à 96, bien frappé. Poumon : sous-crépitants en avant et à gauche dans la partie inférieure. En arrière, quelques sibilants.

Rate $\frac{13}{16}$. Légère sensibilité au niveau de la piqûre, mais pas de rougeur, ni de tuméfaction.

3 mai. — Langue humide. Pouls à 90. Taches rosées disparaissent.

Sous-crépitants à la base gauche et dans la partie antérieure.

Rate $\frac{13}{14}$. (obs. de M. Netter).

Obs. X. — Marie B..., onze ans et demi, entre le 28 avril, au dixième jour de sa maladie. Diarrhée. Pas de torpeur. Pouls à 132, bien frappé, légèrement dicrote. Gargouillement dans la fosse iliaque droite. Quelques taches rosées.

Rate $\frac{9\ 1/2}{10}$. Un peu d'éréthisme cardiaque. *Injection de 25 millions.*

30 avril. — Pouls à 120. Rate $\frac{13}{14\ 1/2}$. Taches plus nettes.

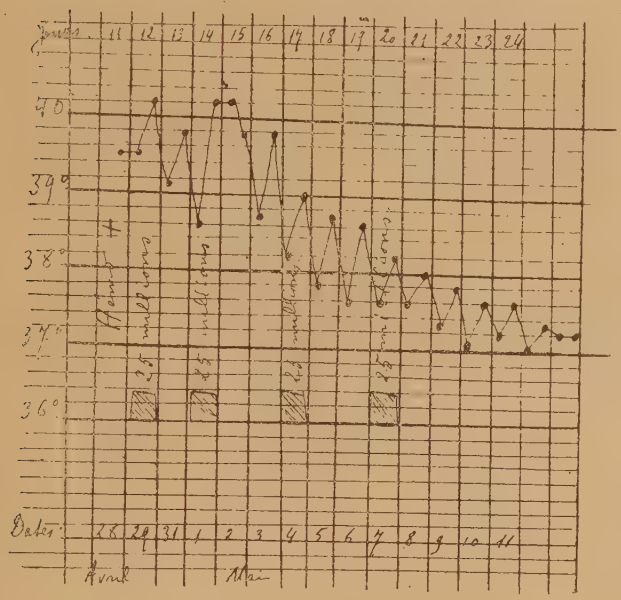
1er mai. — État général meilleur.

Rate $\frac{12}{9}$. Pouls : 120. *Injection de 25 millions.*

2 mai. — Langue saburrale, mais humide. Pouls à 110, régulier et bien frappé. Nouvelles taches rosées. Gargouillement dans la fosse iliaque droite.

3 mai. — Pouls à 115, bien frappé. Rien au cœur, ni au poumon.

Les taches rosées pâlissent. Le ventre est souple, ballonné. Rate $\frac{14}{10}$.



Obs. X

4 mai. — Rate $\frac{14}{10}$. Pouls à 96. État général bon. Pas de nouvelles taches rosées, *Injection de 25 millions.*

5 mai. — Rate $\frac{15}{10}$. Pouls à 102, bien frappé.

6 mai. — Pouls à 108, bien frappé. Rate : mêmes dimensions. Langue humide.

7 mai. — Pouls à 96, bien frappé. *Injection de 25 millions* de vaccin.

8 mai. — Bon état général. Langue humide. Pouls à 100, bien frappé.

Rate : mêmes dimensions (obs. de M. Netter).

Effets peu marqués de la vaccinothérapie

Obs. XI. — Fernand P..., treize ans et demi, entre le 26 mars, au dix-huitième jour de sa maladie. Céphalée, douleur dans le ventre. Légers vomissements. Pas d'épistaxis, ni de diarrhée. Lèvres gercées. Torpeur. Pas de taches rosées. Pouls à 100, légèrement dicrote.

7 avril. — Rate $\frac{12\ 1/2\ \text{(Diamètre vertical)}}{11\ \text{(Diamètre horizontal)}}$.

Vaccination : 50 millions, le trentième jour (de vaccin de Besredka).

8 avril. — Pas de réaction locale.

10 avril. — *Injection de 500 millions.*

11 avril. — Un peu de douleur au niveau de l'injection, sans rougeur ni tuméfaction. Rate : mêmes dimensions. Un peu d'éréthisme cardiaque. Pouls : 116.

12 avril. — Rate : mêmes dimensions. Taches rosées persistent. Pouls : 112.

13 avril. — Pouls à 100, bien frappé.

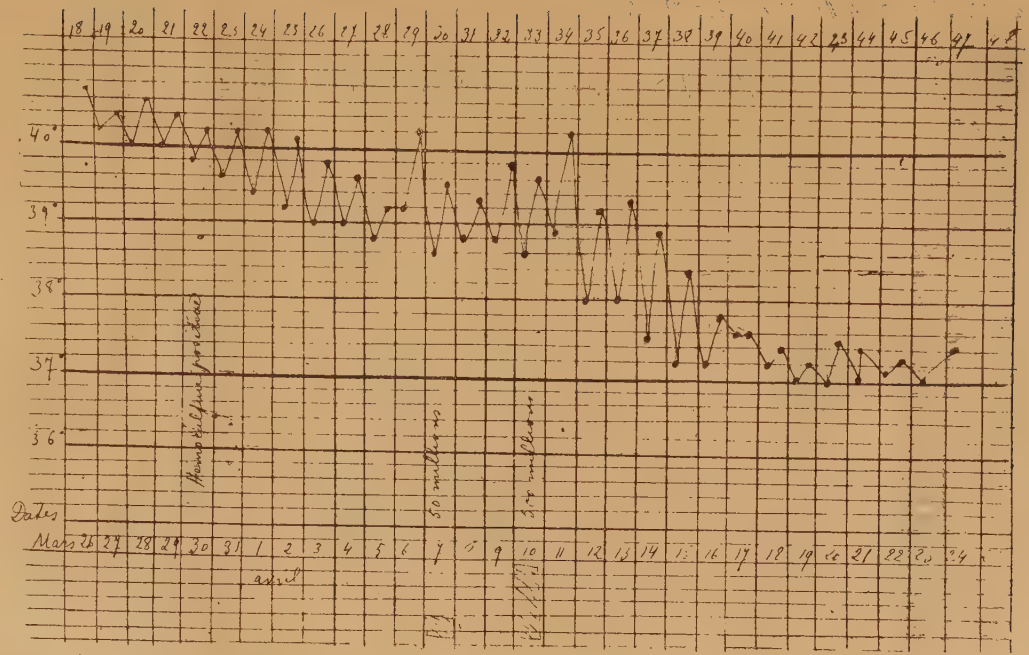
Rate $\frac{9\ \text{(Diamètre vertical)}}{12\ \text{(Diamètre horizontal)}}$. État général bon. Langue humide.

14 avril. — Rate $\frac{7}{10}$.

15 avril. — Pouls à 108. Rate $\frac{5}{7}$.

16 avril. — Rate impercutable.

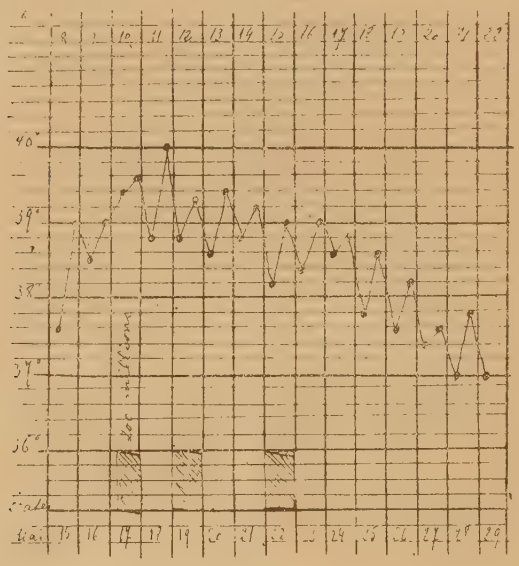
17 avril. — État général bon. Pouls à 100. Quelques sibilances. Rate : même état (obs. de M. Netter).



Obs. XI. — Fièvre typhoïde grave prolongée. Traitement tardif. Cinquante millions de bacilles le trentième jour, 500 millions le trente-troisième. Effet douteux (M. Netter).

Obs. XII. — René T..., dix ans et demi, entre le 15 mai, au huitième jour de sa maladie. Céphalée ; pas d'épistaxis. Constipation.

Rate $\frac{12}{9}$. Pas de stupeur. Pas de taches rosées. Quelques sibilances à l'auscultation. Pas d'albumine dans les urines, mais indican en quantité notable. Pouls à 106.



Obs. XII. — Fièvre typhoïde moyenne. Trois injections de 200 millions Effet peu marqué. Intervalles de quarante-huit et soixante-douze heures entre les injections (M. Netter).

17 mai. — Pas de sibilances. Quelques taches rosées. Pouls à 110.

Rate $\frac{13\ 1/2}{11}$. *Injection de 200 millions.*

18 mai. — Rate $\frac{15}{13}$.

19 mai. — Rate $\frac{10}{9}$.

Injection de 200 millions.

20 mai. — Rate $\frac{18}{18}$. Éruption de taches rosées. Quelques sibilances à l'auscultation.

22 mai. — Rate très diminuée $\frac{8}{9}$.

23 mai. — Eruption de tâches rosées. Sensibilité dans l'hypochondre gauche.

24 mai. — Rate $\frac{6}{8}$. (obs. de M. Netter).

Obs. XIII. — Henri T..., dix ans, entre le 4 février. Pas de taches rosées, ni de diarrhée.

6 février. — Séro-diagnostic positif. *Injection de 1/2 centimètre cube de vaccin* de Besredka. Légère réaction locale, disparaît le 9 février. Les phénomènes généraux persistent, prostration, délire, pouls petit, à 160. Huile camphrée, spartéine, adrénaline, etc.

11. février. — *Injection de 1/2 centimètre cube de vaccin.*

15 février. — *Injection de 1 centimètre cube de vaccin.*

20 février. — *Injection de 1 centimètre cube de vaccin.*

Même état général. Congestion aux bases.

Le 15 février, apparition d'une parotidite qui se dissipe en cinq jours, à la suite de l'application locale d'une pommade au collargol.

20 février. — Hémoculture négative. Agglutination au 1/500. Le sang est noir, poisseux, incoagulable.

La température baisse, mais l'état général reste mauvais, le pouls devient filiforme et l'enfant meurt le 23 février.

Quatre injections de vaccin de Besredka ne purent empêcher la production d'une parotidite, ni tirer le malade de l'état de prostration, (obs. de Delearde et Leborgne).

Obs. XIV. — Jeanne V..., onze ans, entré le 1er février, au deuxième jour de sa maladie. Séro-diagnostic positif au 1/40.

6 février. — *Injection de 1 centimètre cube de vaccin.* La température tombe le lendemain de 39° 8 à 39° 2, et reste au-dessous de 38 degrès jusqu'au 14 février où elle remonte à 38°5.

15 février, — *Injection de 1 centimètre cube de vaccin* de Besredka.

La température atteint 39 degrés le soir, s'y maintient le 16, pour redescendre ensuite en lysis et devenir normale seulement le 21 février.

La malade a toujours conservé un bon état général. Le 20 février, séro-diagnostie positif, mais hémoculture négative. (obs. de Déléarde et Leborgne).

Obs. XV. — Marie D..., neuf ans, entre le 13 février.

15 février. — *Injection de 1/2 centimètre cube de vaccin* de Besredka. Le séro-diognostic, positif au 1/20e, est négatif au 1/40e.

La température reste élevée et l'état général s'aggrave de jour en jour.

20 février. — *Injection de 1 centimètre cube de vaccin* Séro-diagnostic négatif au 1/40e.

Hémoculture positive. Cachexie, délire, pouls petit, faible, incomptable. Température irrégulière. Injection quotidienne de Lantol depuis le 12 mars.

Abcès de fixation. Mort le 18 mars. (Obs. de Déléarde et Leborgne.

Obs. XVI. — André C..., quatre ans et demi, entre le 4 février.

6 février. — Séro-diagnostic positif au 1/40e.

Injections le 6 février de 1/4 de centimètre cube de vaccin.

—	11	—	1/2	—
—	15	—	3/4	—
—	20	—	1	—

26 février. — Séro-diagnostic positif au 1/20.

L'évolution ne fut en aucune façon écourtée. Apyrexie le vingt-cinquième jour de la maladie (obs. de Déléarde et Leborgne).

Observation XVII. — Henri B..., dix ans, entre le 9 février, au deuxième jour de sa maladie.

11 février. — Séro-diagnostic négatif au 1/40.

15 février. — Séro-diagnostic positif. Hémoculture négative.

Injection de 1/2 centimètre cube le 11 février.

Injection de 1 centimètre cube le 14 février.

Injection de 1 centimètre cube le 20 février.

La température n'est pas modifiée. Elle reste aux environs de 39 degrés. Période de décroissance seulement à partir du 24 février (obs. de Déléarde et Leborgne).

Formes graves suivies de mort dans lesquelles le vaccin semble avoir eu un effet néfaste, cumulatif.

Observation XVIII. — Jules R..., dix-sept ans, entre au huitième jour de sa fièvre typhoïde : céphalée, insomnie, diarrhée, grosse rate. Le 15 juin : température à 39°7. Pouls dicrote à 88. Pâleur de la face. Hémoculture positive; séro-diagnostic positif.

Le soir de son entrée, *1/2 centimètre cube de vaccin;* le lendemain, *deux fois 1/2 centimètre cube de vaccin.* On ne donne pas de bains.

La température s'élève à 40°6, puis 41°1. Le pouls s'accélère à 120 et 140. Les bruits du cœur s'assourdissent, la pâleur de la face encore plus marquée.

Mort le 19 juin. par collapsus cardiaque.

Autopsie. — Lésions ordinaires de la dothiénentérie. Rate pas très grosse, 220 grammes (obs. de Thiroloix).

Observation XIX. — C..., quarante-huit ans, entre le 25 juin, avec : insomnie, épistaxis, gargouillement dans la fosse iliaque droite, taches rosées, prostration très marquée, température à 40 degrés, pouls à 100. Ventre ballonné. Bronchite généralisée : crachats muco-purulents. Urines peu abondantes, albumineuses.

Hémo + et séro-diagnostic + au dixième jour.

26 juin. — *1/2 centimètre cube de vaccin Vincent.*

Les bruits du cœur étant un peu sourds, la *deuxième vaccination* n'est faite que le lendemain : 1/2 centimètre cube.

28 juin. — Dyspnée. Ventre plus ballonné.

30 juin. — Prostration, délire. Pouls à 120, régulier. Ventre encore plus ballonné, malgré la glace en permanence. On arrête les bains.

Mort le 1er juillet.

Autopsie. — Lésions classiques. Rate pas très grosse (obs. de Thiroloix).

Cholécystite

Observation XX. — Marc B..., neuf ans et demi, entre le 9 avril, au neuvième jour de sa maladie. Vomissements. Diarrhée. Léger épistaxis ; céphalée. Soif vive. Léger délire. Sommeil agité.

Pas de photophobie. Les globes oculaires ne sont pas douloureux à la pression. Pas de raideur de la nuque, ni de contracture.

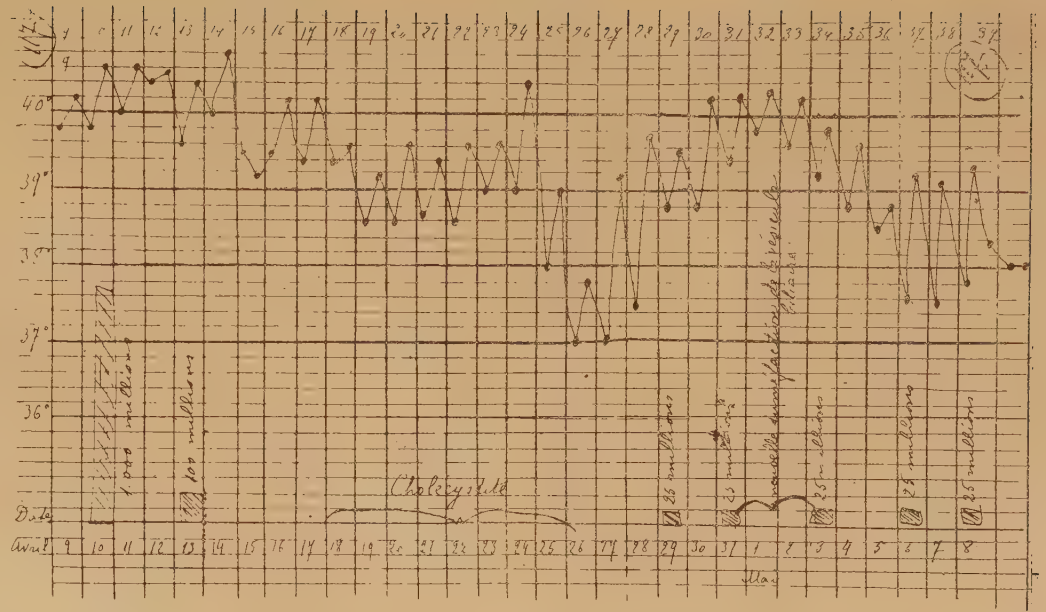
Langue saburrale, sèche.

Ventre légèrement météorisé et un peu douloureux à la palpation, surtout dans la région ombilicale.

Pas de taches rosées.

Rate : augmentée de volume, sensible à la palpation $\frac{11}{14}$ $\frac{\text{(diamètre vertical)}}{\text{(diamètre horizontal)}}$.

Quelques râles sibilants à l'auscultation.



Obs. XX. — Fièvre typhoïde grave. Rechute. Cholécystite après la deuxième et la quatrième injection (M. Netter)

Cœur : Deuxième bruit un peu claqué.

Pouls : 120, rapide, faible mais régulier. Séro-diagnostic négatif. Hémoculture positive.

10 avril. — *Injection de 1.000 millions de vaccin* de Besredka.

11 avril. — Diarrée abondante. Incontinence des matières fécales. Quelques taches rosées continuent à se dessiner.

Légère réaction locale au niveau de l'injection du vaccin, légèrement douloureuse.

Ventre un peu ballonné. Rate $\frac{11}{14}$.

Pouls à 120. Sibilances dans la poitrine.

12 avril. — Diarrhée moins abondante.

Ventre un peu plus tympanisé.

Rate augmentée de volume $\frac{14}{18}$. Pouls : 128.

13 avril. — Ventre toujours ballonné. Vomissements. Pouls à 120.

Rate $\frac{17}{17\ 1/2}$. Nouvelles taches rosées.

XII gouttes d'adrénaline. Collargol.

14 avril. — Pouls à 140. Torpeur accentuée. Langue sèche. Rate $\frac{15}{19}$.

15 avril. — Rate $\frac{11}{12}$. Nouvelles taches rosées. Pouls à 120.

16 avril. — Le malade est agité dans la nuit. Rate $\frac{8\ 1/2}{7}$. Nouvelles taches rosées. Pouls à 124.

17 avril. — *Foie augmente de volume,* 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Ventre météorisé. Pouls : 114. Tachycardie. Rate : mêmes dimensions. Enfant un peu plus éveillé. Langue plus humide. Sibilances dans la poitrine.

18 avril. — Rate pas modifiée.

Ventre météorisé et sensible. Pouls : 120. Taches rosées.

Il semble que la *vésicule biliaire, très augmentée de volume,* déborde le bord inférieur du foie.

20 avril. Séro-diagnostic négatif. On sent toujours la vésicule biliaire, peut-être moins tendue.

Rate $\frac{8\ 1/2}{10}$. Nouvelles taches rosées.

Pouls : 120. Sibilances à l'auscultation.

21 avril. — Pouls : 120. L'enfant est beaucoup plus éveillé.

Vésicule biliaire toujours perceptible, beaucoup moins tendue.

Rate : mêmes dimensions.

22 avril. — La vésicule est de moins en moins tendue et perceptible à la palpation. A la percussion il n'est plus possible de la délimiter.

Rate $\frac{5}{8}$. Pouls : 104-108.

24 avril. — A la percussion, on ne délimite plus la vésicule biliaire. A la palpation, on sent seulement une mince languette résistante.

Rate diminuée.

25 avril. On sent nettement la vésicule biliaire tendue et volumineuse.

Rate : mêmes dimensions.

Pouls à 120.

26 avril. — La vésicule biliaire est moins volumineuse, moins tendue. La rate est sensible à la palpation, augmentée de volume $\frac{10}{12}$.

27 avril. — Suppression de la glace sur la région précordiale.

La vésicule n'est plus sentie à la percussion ni même à la palpation.

Rate $\frac{5}{8}$.

28 avril. — Pouls : 108.

On ne sent plus la vésicule.

Rate ne se sent plus.

29 avril. — Matité à la base gauche et râles. Rate augmente de nouveau.

30 avril. — Même état pulmonaire. Nouvelles taches rosées. Rate sensible.

1er mai. — *Vésicule biliaire* semble *perceptible*.

La rate ne se sent pas à la palpation. Elle mesure $\frac{9}{8\,1/2}$.

Poumon : la matité diminue à la base gauche. Les râles sont moins nombreux. Pouls à 112.

2 mai. — Pouls à 114, bien frappé, la vésicule biliaire est légèrement perceptible, mais non augmentée depuis la veille.

Rate $\frac{15}{15}$.

Cœur : bruits un peu assourdis à la pointe.

Poumon : râles à la base gauche. Matité moindre.

Langue humide. Assez bon état général.

3 mai. — Pouls : 120. Langue très humide.

La vésicule biliaire est perceptible mais non délimitable à la percussion. Poumon : la matité diminue. Quelques râles.

Ventre très ballonné. Rate $\frac{13}{8}$.

Cœur : ébauche de galop.

4 mai. — Langue humide. Ventre moins ballonné. Pas de nouvelles taches rosées.

Rate $\frac{10}{11}$. Pouls : 120, bien frappé.

Quelques râles sibilants à la base gauche. État général assez bon. On ne sent plus la vésicule biliaire.

5 mai. — Langue humide. Pouls à 114. bien frappé. Même auscultation pulmonaire. Rate : mêmes dimensions. Cœur : rien.

Vésicule non perceptible.

7 mai. — Pouls à 114. Rate diminue de volume. La vésicule biliaire n'est pas perceptible.

Bruits du cœur bien frappés.

Légers râles à la base gauche.

Nouvelles taches rosées.

Apparition au niveau de la paroi antérieure de l'abdomen de trois petits nodules.

8 mai. — Pouls : 106. Rate $\frac{8\ 1/2}{10}$.

Pas de vésicule biliaire.

Le premier bruit du cœur est très sourd.

Poumons : matité a disparu, pas de râles.

Restent deux petits nodules : un est situé au point de Mac Burney, l'autre moins volumineux, siège au creux épigastrique.

Quelques taches rosées persistent.

9 mai. — Langue humide. Rate toujours volumineuse. Pouls à 108.

10 mai. — Rate facile à palper.

Cœur : légère ébauche de galop. Pouls à 112.

11 mai. — Pouls : 104.

Rate moins volumineuse. Bruits du cœur bien frappés.

12 mai. — Pouls : 100. Langue humide. Rate perceptible.

13 mai. — Bon état général. Pouls : 98. Incision de plusieurs petits abcès.

14 mai. — Bon état général. Langue humide. Pouls : 96. Bruits du cœur bien frappés (obs. de M. Netter).

Effets d'une injection intra-veineuse de vaccin au cours de la fièvre typhoïde

Obs. XXI. — La nommée Léonie L..., âgée de vingt-deux ans, entre le 28 juin, au huitième jour de sa maladie.

21 juin. — Diarrhée abondante, (5 à 6 selles par jour).

23 juin. — La malade se purge. Mêmes phénomènes. Délire très marqué. Syncope prolongée. Céphalée, insomnie.

28 juin. — Température : 39 degrés ; taches rosées. Le soir 41°1.

29 juin. — Température : 39°3 ; pouls : 100. Séro-diagnostic positif.

Injection dans une veine du pli du coude de 1/4 de centimètre cube de vaccin de Vincent (100 millions de bacilles).

Quelques minutes après, grand frisson, respiration très accélérée, pouls rapide. Les extrémités et les lèvres sont cyanosées. Les symptômes alarmants cèdent au bout d'une demi-heure. Le pouls est rapide, mais bien frappé.

A 5 heures de l'après-midi, la température est de 40°9 et la malade est prise d'un sommeil invincible.

30 juin. — La malade sommeille toujours, la température est de 35°6 ; le pouls à 92 ; la respiration de 36 à la minute. Diarrhée arrêtée. Pas d'accentuation dans la tuméfaction splénique ; pas de météorisme, aucune douleur.

Le soir, température : 35°7 ; pouls : 92.

1er juillet. — La malade dort toujours. État général bon ; langue nettoyée. Taches rosées plus pâles. Rate diminue.

Matin : 36 degrés. Respiration 24 ; soir : 37 degrés. Pouls à 88.

2 juillet. — Température : 37 degrés ; pouls à 82 ; respiration : 22. La malade se sent très reposée. Cause bien, pas de torpeur. Demande à manger. Taches rosées ont disparu.

Urines sans albumine.

Rate perceptible. Langue humide.

3 juillet. — État général excellent. Rate non perceptible. Pouls : 82. Respiration : 23. Taux des urines remonte (1.750 gr.).

5 juillet. — Séro-diagnostic positif à 1/50. Agglutination très rapide.

6 juillet. — La malade veut se lever.

7 juillet. — Prend des potages, Depuis, état général excellent.

13 juillet. — La malade quitte l'hôpital (obs. de Thiroloix).

CONCLUSIONS

La vaccinothérapie antityphique, associée aux bains froids, abrège la durée de la maladie, surtout lorsque le traitement est institué de bonne heure, atténue les phénomènes généraux et nerveux, augmente la diurèse, diminue les complications, réduit la mortalité et la proportion des rechutes.

Les effets obtenus par les différents vaccins sont à peu près les mêmes.

Les résultats ne sont pas constants, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.

Les doses fortes paraissent donner les meilleurs résultats.

La vaccinothérapie antityphique s'est montrée d'une innocuité absolue. Cependant on ne doit pas traiter par la vaccination un malade trop gravement ni trop anciennement atteint. Il ne pourrait subir sans inconvénient le surcroît d'une dose, même minime, de toxine.

Il semble aussi que la vaccination antityphique soit susceptible de provoquer une poussée de cholécystite ou d'appendicite. Ces phénomènes se sont produits aussi bien avec les doses fortes (500 millions) qu'avec les doses faibles (25 millions, dans un cas de M. Netter).

Eugen Fraenkel d'une part, Callison d'autre part,

rapportent des cas de rupture de la rate et la mort du sujet. Cette rupture de la rate doit être imputée à la médication puisque l'on observe, après chaque injection, une augmentation de volume de cet organe.

Vu : le Président de la thèse,
ACHARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

1. Ardin Delteil, Nègre (L.) et Raynaud (M.). — Bulletin Médical de l'Algérie, n° 4, 25 février 1913; n° 5, 10 mars 1913; n° 8, 25 avril 1913; n° 10, 25 mai 1913.
— Province médicale. n° 2, 11 janv. 1913, p. 13-15.
— Annales de l'Institut Pasteur, août 1913.
2. Aldridge. — The prevention of Enteric fever (India Journal of Roy. arm. med. 1909).
3. Brauer (L.), Schottmüller (A.), Much (H.) et Lüdke (H.). — Beiträge zur Klinik der Infektions krankheiten und zur Immunitætsforschung, vol. I, fascicules 1 et 2.
4. Bassenge et Mayer. — Deut. med. Woch., juin 1904.
5. Brieger et Mayer. — Deut. med. Woch., juin 1904.
— Deut. med. Woch., 1903, p. 309.
6. Bassenge et Rimpau. — Festschr. zum, 60, Geburstag R. Kochs, 1904, p. 315.
7. Bergell et Meyer. — Med. klinik, 1906, n° 16.
8. Besserer et Jaffé. — Deut. med. Woch., 1905, n° 51.
9. Beumer et Peiper. — Zeits. für Hyg, 1886, t. I, p. 489.
— Zeits. für Klin. Med., t. XXVIII, p. 328.
10. Bischoff. — Zeits. für Hyg., 1906, t. 54.
11. Beumer. — Der Derzeitige Standpunkt der Schutzimpfungen. Wiesbaden, verlag V, 1887.
12. Birt (G.). — Journal of the Royal arm. med. corps, septembre 1906.
13. Brouardel (G.) et Giroux. — Société médicale des Hôpitaux, 5 décembre 1913.
14. Brieger. — Deut. med. Woch., 1902, p. 477.
— Deut. med. Woch., 1905, p. 182.

15. Brieger, Kitasato et Wassermann. — Zeits. für Hyg, 1892, t. XII.
16. Brieger et Ehrlich.— Zeits. für Hyg., 1893, t. XIII.
17. Bruschettini. — Rifor. medic., 1892, vol. VIII.
18. Buchner. — Münch. med. Woch., 1893, p. 814.
19. Bulloch. — Transact. of Path. Soc. London, 1901.
20. Bitter. — Zeits. für Hyg., Bd XII, 2e heft, 1892.
21. Bruschettini. — Medecin moderne, 3 novembre 1892.
22. Boinet. — Bulletin de l'Académie de médecine, 18 mars 1913.
23. Bidault. — Journal de médecine et de chirurgie pratique, 10 mars 1913.
24. Broughton Alcock (W.). — Compte rendu de l'Académie des Sciences, 6 mai 1912.
25. Besredka. — Biologica, n° 24, 15 décembre 1912 : Des virus-vaccins sensibilisés.
— Annales de l'Institut Pasteur, t. VIII, août 1913.
26. Castellani (Aldo). — Lancet, 1er mars 1913.
— Rivista critica di clinica med., 1905, nos 40-42.
— Lancet, 21 août 1909, p. 526.
27. Conradi. — Deuts. med. Woch., 1906, p. 26.
28. Crombie. — Lancet, 1902, 3 mai.
— Lancet, 1902, 16 août.
29. Chantemesse. — Société médicale des hôpitaux, séance du 13 juin 1913.
— Bulletin de l'Académie de Médecine : Séance du 31 janvier 1911, séance du 5 décembre 1911, séance du 19 décembre 1911, séance du 14 mai 1912, séance du 11 mars 1913, séance du 22 avril 1913.
— Presse médicale, 24 décembre 1902.
— Monde médical, 15 juin 1913 ; n° 487, p. 450 à 469.
— Comptes rendus de l'Académie des Sciences : 20 janvier 1913.
30. Chantemesse et Widal. — Archives de Physiologie, 1887.
— Annales de l'Institut Pasteur, 1892, p. 755.
— Annales de l'Institut Pasteur, 1888, p. 54.
31. Chevrotier. — Bulletin médical de l'Algérie, n° 20, 25 décembre 1912.
32. Congrès de Washington. La vaccination antityphique, septembre 1912.

33. Claisse. — Société médicale des Hôpitaux, 28 novembre 1913.
34. Clements et Dawson. — Journal of the Roy. arm. med. corps, 1912.
35. Charles and Simon. — Reprint from the journal of experiment, 1906.
36. Courmont (J) et Rochaix (A). — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, séance du 10 mars 1911, séance du 20 mars 1911, séance du 27 novembre 1911, séance du 10 avril 1912, séance du 17 février 1913.
— Société médicale des Hôpitaux, séance du 17 mai 1912.
— Presse médicale, 9 juin 1911.
37. Compte rendu de l'Army Council sur la vaccination antityphique dans the Lancet du 19 mai 1906.
38. Debove. — Bulletin de l'Académie de Médecine, séance du 22 avril 1913, sur un travail de M. Petrovitch.
39. Dehler. — Munch. med. Wochens, 22 octobre 1907, n° 43. p. 21-34.
40. Déléarde et Leborgne. — La Province médicale, 21 juin 1913, n° 25, p. 273-275.
41. Du Mesnil de Rochemont. — Therapeutische Monats, 1904, t. I, p. 137.
42. Dziergowsky. — Centralbl, für Bakt, 1904.
43. Émile-Weil (P). — Société médicale des Hôpitaux, 17 octobre 1913, p. 314-354.
44. Eichholz. — Munch. med. Wochens, 1907, p. 177.
45. Eichhorst, — Deut. Arch. für Klin. Med. Bd. 39. p. 271.
46. Elliot et Washburn. — Sitzung der med. Soc., 28 octobre 1901.
47. Forster (J.). — Munch. med. Woch., 1er janvier 1908, n° 1, p. 1.
48. Ferrand (J.) et Coville (R.). — Gazette des hôpitaux, n° 102, 9 sept. 1913, p. 1607.
49. Flexner (Simon). — The biological basis of specific therapy, 1911.
50. Friedberger et Moreschi. — Berliner klin. Woch., 1905, p. 1409.
— Centralbl. für Bakt, 1905, t. XXXIX.
— Deuts. med. Woch., 1906, n° 49.

51. Friedberger. — Mémoire en l'honneur du 60e anniversaire de Salkowski. Berlin, 1912.
52. Foord Caiger. — Lancet 1904, 26 novembre.
53. Foulerton. — Lancet 1900, p. 1578.
— Middessex Hosp. Journ., 1899
54. Fraenkel. — Deut. med. Woch., 1913, n° 41.
55. Gaultier (R.). — Opsonines et la thérapeutique opsonisante par les vaccins de Wright
56. Gaspéri (Frédérico de). — La Phase négative de Wright (Annales de l'Institut Pasteur, 1912).
57. Gaffky, Kolle, Hetsch, Kutscher. — Klin. Jahrb, 1905, p. 124.
58. Grattam et Webbs. — Journal of the Roy. arm. med. corps, 1909.
59. Hahn. — Munch. med. Woch., 1897, p. 1347.
60. Hamilton (A.). — Transactions of the Chicago Path. Société, vol. VIII, 1911.
61. Hectoen and Ruediger. — Journal of Infect. deseases, vol. II, n° 1.
62. Harrison (W.-S.). — Journal of the Roy. arm. méd. corps, mai 1908.
63. Hollis (W.). — Méd. Record, t. LXXVIII, n° 15, 8 octobre 1910.
64. Josué et Belloir. — Société médicale des Hôpitaux, séances du 18 juillet 1913, p. 145, du 13 juin 1913, du 17 octobre 1913, p. 354.
65. Jurgens. — Berliner Klin. Wochens, 1905, p. 141.
66. Johson et Watt. — New-York méd. journ., n° 5, 1913.
67. Kean (J.-R.). — The Sanitary Record of the Manoever Division (J. A. M. A. 26 août 1911).
68. Kennedy. — Journ. of the Roy. arm. méd. corps vol. XXIII, p. 286-289
69. Klinger. — Arbeit. a. d. K. Gesundheit, 1909, p. 603.
70. Kolle. — Discussion au Congrès colonial allemand, 1905.
71. Kolle et Lentz. — Traité de Kolle et Wassermann, Bd. IV, p. 881.
72. Kolle et Meinicke. — Klin. Jahrb, 1906, Bd. XV, p. 151.
73. Kraus et Pribram. — Wien. Klin. Woch. 1905, p. 999.
74. Kuhn. — Deut. militær. Zeit, 1907.

75. Leishman — The military Surgeon, juin 1908.
— Journal of the Roy. arm. med. corps, 1907.
— Journal of the Royal Institute of Public Health, juillet, août, septembre 1910.
76. Leishman, Harrison, Smallman and Tulloch. — Journal of Hyg. Cambridge, 1905, p. 380.
77. Lesné et Dreyfus. — Société de Pédiatrie, 14 janvier 1913.
78. Lévy, Blumenthal et Marxer. — Centralbl. für Bakt. 1906, p. 265.
79. Lévy et Blumenthal. — Med. Klin. avril 1906.
80. Lisbonne et Portes. — Montpellier médical, t. XXXVI, 6 avril 1913.
81. Lion (G.). — Société médicale des Hôpitaux, 5 décembre 1913.
82. Lœhlein (de Leibzig). — Annales de l'Institut Pasteur ; fasci. 9 novembre 1906.
83. Lœffler. — Sur l'immunisation par la bouche. Deut. med. Woch. 1904, p. 1913.
84. Ludke (H.). — Münch. med. Woch.. 12 janvier 1909, n° 2.
85. Lumière (A.) et Chevrotier (J.). — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, séance du 2 juin 1913.
86. Ludke. — Centralbl. für Bakt. Bd. 38, p. 289.
87. Luxmoore. — Journal of the Roy. arm. med. corps, 1907.
88. — Les bases de la vaccination et de la sérothérapie, 5 janvier 1912 ; n° 337, p. 10-17. Le Monde Médical.
— Du 5 février 1912, n° 440, p. 109.
89. Macfadyen et Rowland. — Centr. für Bakt. Abt. I. Bd. 30, p. 753.
— Centralbl. für Bakt. 1903. Bd. 34, p. 618.
91. Marie (A.). — Extraits du rapport au préfet de la Seine sur le service des aliénés du Département de Seine pendant l'année 1911, p. 301.
92. Marsden. — Brit. med. journ. 1900, vol, I, p. 1017.
93. Merville — Brit. med. journ., 20 avril 1901, p. 952.
94. — Mémoire de la Revue de Médecine en l'honneur du professeur R. Lépine, octobre 1911, p. 219.
95. Metchnikoff (E.). — Annales de l'Institut Pasteur, fasc. V, mai 1892.

96. Metchnikoff (E.) et Besredka (A.). — Annales de l'Institut Pasteur, 25 mars 1911.

97. Morgenroth. — Centr. für Bakt. 1901. Abt. I, Bd. 26, p. 349.

98. Nathan-Larrier. — Presse médicale, 7 déc. 1904, p. 779.

99. Neisser et Shiga. — Deut. med. Woch., 1903, p. 61.

100. Neisser et Wechsberg. — Münch. med. Woch., 1901, p. 697.

101. Netter (A.). — Bulletin de l'Institut Pasteur, t. IV, novembre 1906, p. 873.
— Bulletin de l'Académie de Médecine, 18 janvier 1910, 31 janvier 1911, 19 décembre 1911, 11 mars 1913, 15 juillet 1913, 19 décembre 1913.
— Société médicale des hôpitaux, 25 avril 1913.

102. Nicolle (Ch.), Conor (A.) et Conseil (E.). — Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 15 juillet 1913.

103. Osborne. — Lancet, 21 avril 1900.

104. Pescaloro et Quadrone. — Central. für Inn. Med., 3 oct. 1908, n° 40, p. 989.

105. Péju. — Loire médicale, juillet 1907.

106. Pfeiffer et Kolle. — Deut med. Woch., 25 mars 1905; 12 novembre 1896, p. 735.

107. Pfeiffer. — Zeit., für Hyg., 1899. Bd. XI, p. 393.
— Zeit., für Hyg., 1894. Bd. XVIII, p. 1.

109. Pfeiffer et Wassermann. — Zeit., für Hyg., 1893. Bd. XIV, p. 46.

110. Pfeiffer et Friedberger. — Central., für Bakt, 1904, Bd., XXXVII, p. 131.

111. Pfeiffer et Marx. — Deut. méd. Woch., 1898, p. 489.
— Zeit. für Hyg., 1898. Bd. XXXVII, p. 272.

112. Pollock. — Journ. of the Roy. arm. med. corps, juin 1911.

113. Pometta. — Wiener med. Wochens., 1901. n° 28 p. 1351.
— Korrespondenzbl. für Schweizer Arzte, 1901, p. 757.

114. M. Renaud. — Comptes rendus de la Société de Biologie, séance du 7 janvier 1911.

— Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 28 juil. 1913.
115. Rénon et Thibaut. — Société de Biologie, séance du 11 janvier 1913.
116. Ranque et Senèz. — Marseille médical, n° 1, 1er janv. 1913 ; n° 3, 1er février 1913 : p. 73, n° 4, 15 fév. 1913.
117. Richardson (W.). — Amer. Journ. med. Sc. 1908, vol. CXXXV.
— Journ. off. méd. resear. t. XIII, p. 301.
118. Rodet. — Province médicale. n° 4, 25 janv. 1913.
— Société médicale des Hôpitaux. 20 déc. 1912.
119. Rodet et Lagriffoul, — Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 14 mars 1910.
120. Rouzaud et Cabanis. — Presse médicale, n° 21, 12 mars 1913.
121. Roux et Chamberland. — Annales de l'Institut Pasteur, fasc. XII, décembre 1887.
122. Russel. — Bulletin of the John Hopkins Hospital, mars 1910.
— Congrès de Washington, décembre 1912.
123. Sachs. — Archiv. für Anat. und Phys. 1903.
124. Sanarelli. — Annales de l'Institut Pasteur, 1894, t. VIII, p. 193.
125. Salomonsen et Madsen. — Annales de l'Institut Pasteur, 1887, p. 315.
126. Sablé. — Journal des Sciences médicales de Lille, n° 28, 12 juillet 1913, p. 25-34; n° 29, juillet 1913, p. 49-54.
127. Sablé et Bernard (A.). — Journal des Sciences médicales de Lille, n° 43, 25 octobre 1913, p. 385-398.
128. Sacquépée. — Journal médical français, 15 octobre 1910.
129. Sacquépée et Chevrel. — Société médicale des Hôpitaux, 25 avril 1913.
130. Semple et Matson. — Lancet, 13 août 1909, p. 436.
131. Schutze. — Deut. med, Woch., 1902, p. 478.
— Mémoire pour le 60e anniversaire de Koch, p. 657.
132. Shiga. — Berliner Klin. Woch., 1904, p. 79.
133. Shiga et Lipstein. — Berl. Klin. Woch., 25 janvier 1904, p. 79.
134. Sclavo. — Rivista critica di clinica medica, 1905, n° 40.

135. Smallmann. — Journ. Roy. arm. med. corps, février 1909, p. 136.
136. Spiethoff. — Münch. med. Woch., n° 10, 11 mars 1913.
137. Sirotinin. — Zeits. für Hyg. Bd. I, p. 465.
138. Smith. — Med. Chronicle, 1901.
139. Stern. — Deut. med. Woch., n° 37, 1892.
140. Soulié (H.). — Bulletin médical de l'Algérie, 25 avril 1913.
141. Steudel. — Compte rendu du Congrès colonial allemand, 1905, p. 191.
142. Strong. — Congrès international d'hygiène, 1907, t. II, p. 1084.
143. Triglia et Mazzuoli. — Clin. med. Ital., 1905, p. 114.
144. Tadini (Abele). — Policlinico, mai 1913, fasc. 4.
145. Thiroloix et Garsaux. — Société médicale des Hôpitaux, 11 avril 1913.
146. Thiroloix. — Société médicale des Hôpitaux, 7 février 1913.
147. Thiroloix et Bardon. — Société médicale des Hôpitaux, 18 juillet 1913.
148. Ulenluth et Nesserschmidt. — Deut. med. Woch, n° 51, 10 décembre 1912.
149. Variot. — La Clinique infantile, 1er avril 1913, n° 7, p. 193.
150. Variot, Grenet et Dumont. — Société médicale des Hôpitaux, 24 octobre 1913, p. 372-380.
151. Vaccination antityphique. — Boston medical and surgical journ., 3 janv. 1910.
— Biologica, n° 24, 15 décembre 1912, n° 25, 15 janvier 1913.
— Clinical journal, 16 mai 1906.
— Firth journal of the Roy. med. corps, janvier 1911.
— Forty-second annual report of the state board of Health of Massachussetts. Boston, 1911.
— Journal of the amer. med. Association, 23 nov. 1911.
— Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques, 25 janvier 1913; 10 mars 1913; 10 juillet 1913.
— Journal de Médecine interne, n° 7, 12 mars 1913.
— Journal de médecine de Bordeaux, n° 23, 8 juin 1913.

— Montpellier médical, 6 avril 1913.
— Lyon médical, n° 1, 5 janvier 1913 ; 19 janvier 1913.
— Proceed of the Roy. Soc. London, vol. LXXIV, 1905.
— Sanitæts Statistik d. Japonischen Armée, Tokio, 1911.
— Lancet, 6 septembre 1902, p. 651 ; 25 décembre 1906, 1er mars 1913.

152. Vincent (H.). — Archives de médecine et de pharmacie militaires, 1908.
— Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 7 février 1910, 21 février 1910.
— Bulletins de l'Académie de Médecine : 11 janvier 1910, 11 juin 1910, 21 juin 1910, 24 janvier 1911, 21 février 1911, 14 mai 1912, 7 janvier 1913, 22 avril 1913, 11 mars 1913, 20 juin 1913, 18 mars 1913.
— Le Monde médical : compte rendu du XIIIe Congrès de Médecine, n° 466, 25 octobre 1912, p. 951.

153. Walter. — Journal of Pathol. and Bakt., 1901 ; vol. VII, p. 375.

154. Wilson. — Brit. med. journ. 1900, vol. I, p. 1018.
— Journ. of the Roy. arm. med. corps., août 1910.

155. Wassermann. — Berliner Klin. Wochens., 1898, p. 209.
— Festschrift für B. Koch, 1903, p. 527.
— Compte rendu du XIIIe Congrès d'hygiène. Bruxelles, 1903.

156. Wassermann et Citron. — Zeits. für Hyg., 1905, p. 331.

157. Ward. — Officiell Bericht., 1903.

158. Wright. — Brit. med. journ., 1901, p. 1226 ; 1903, 10 octobre, p. 906.
— Lancet, 19 septembre 1896, p. 807.
— Studies on Immunisation, London, 1909.
— A short treatise on antityphoïdic inoculation, containing and exposition of the principles of the method., 1904.
— Lancet, 1901, 14 septembre, p. 715 ; 1902, 5 juillet p. 11 ; 1900, p. 1556 ; 1901, 2 mars, p. 609 ; 1902, 6 septembre, p. 651.

159. Wright et Leishman. — Brit. med. journ., 20 janvier 1900, p. 122.

160. Wright et Semple. — Brit. med. journ., 1897, p. 256.

161. Young (Herbert). — Boston med and surgical. journ, vol. CLXVIII, n° 11, 13 mars 1913.